

Министерство здравоохранения Республики Беларусь  
Витебский медицинский университет

В.И.Козловский

# Лекции по факультетской терапии

В двух томах

**Том 2**

(2-е издание, дополненное и переработанное)

Витебск

2010

Библиотека ВГМУ



УДК 616.1/4-085(042.3/4)

ББК 53.5

К59

Рецензенты:

зав. кафедрой госпитальной терапии доктор медицинских наук, профессор А.М.Литвяков

зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, доктор медицинских наук, профессор Г.И. Юпатов

Козловский В.И.

К59 Лекции по факультетской терапии. В 2 т. Т. 2. 2-е издание дополненное и переработанное. - Витебск,

ВГМУ, 2010. 358 с.  
Пр. 2010 г.

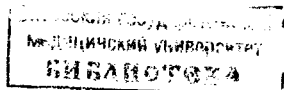
305497

Учебное пособие «Лекции по факультетской терапии» написано в соответствии с типовой учебной программой по внутренним болезням, утвержденной Министерством Здравоохранения Республики Беларусь в 1997 г для лечебно-профилактических факультетов высших медицинских учебных заведений.

Во 2-м издании существенно ряд лекций переработан и дополнен в соответствии с новыми данными. В учебном пособии рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, клинических проявлений, классификации, диагностики, дифференциальной диагностики и лечения ряда наиболее часто встречающихся заболеваний внутренних органов. Во 2 томе изложены вопросы патологии легких, желудочно-кишечного тракта, органов мочеотделения, заболеваний крови. Учебное пособие предназначено для студентов 4-го курса.

УДК 616.1/4-085(042.3/4)

ББК 53.5



ISBN 978-985-466-413-2

© В.И.Козловский, 2010

© Издательство Витебского медицинского университета, 2010

## СОКРАЩЕНИЯ

CLC	- синдром Clerc-Levy-Critesco
Fe	- железо
Hb	- гемоглобин
HB	- хеликобактер
HCL	- соляная кислота
Ht	- гематокрит
Ig	- иммуноглобулины
JNC-6	- 6 доклад экспертов ВОЗ по артериальной гипертензии
Lp(a)	- липопротеин (a)
PCO <sub>2</sub>	- напряжение углекислого газа
Pg	- простагландин
Ph	- филадельфийская хромосома
PO <sub>2</sub>	- напряжение кислорода
SaO <sub>2</sub>	- сатурация кислорода
WPW	- синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта
ААП	- антиаритмические препараты
АБ	- антибиотики
АВ	- атриовентрикулярный
АГ	- артериальная гипертензия
АГ-АТ	- антиген-антитело
АД	- артериальное давление
АДД	- диастолическое артериальное давление
АДС	- систолическое артериальное давление
АКТГ	- адренокортикотропный гормон
АЛ	- абсцесс легкого
АЛТ	- аланинаминотрансфераза
АПФ	- ангиотензинпревращающий фермент
АСГ	- антистрептогиалуронидаза
АСК	- антистрептокиназа
АСЛ-О	- антистрептолизин-О
АСТ	- аспартатаминотрансфераза
АТ	- антитела
АТФ	- аденозинтрифосфат
БА	- бронхиальная астма
БАВ	- биологически активные вещества
БЛНПГ	- блокада левой ножки пучка Гиса
БПНПГ	- блокада правой ножки пучка Гиса
ВНС	- вегетативная нервная система
Вт	- ватты
ГТП	- гамма глютамилтранспептидаза
ГТТФ	- гамма глютамилтрансфераза
ГКС	- глюкокортикостероидные средства
ГМГ-КоА-редуктаза	- 3-гидрокси-глютарил-коэнзим А- редуктаза
ГН	- гломерулонефрит
Гр	- грэи
ДАГ-1	- первый доклад экспертов Научного общества по изучению артериальной гипертонии, Всероссийского научного общества кардио-

логов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям.

ДВС	- диссеминированное свертывание крови
ДМВ	- дециметровые волны
ДП	- дополнительные пути
ЕД	- единицы
ЖДА	- железодефицитная анемия
ЖЕЛ	- жизненная емкость легких
ЖК	- жирные кислоты
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ИВЛ	- искусственная вентиляция легких
ИМ	- инфаркт миокарда
ИТШ	- инфекционно-токсический шок
ИФ	- интерферон
ИЭ	- инфекционный эндокардит
КА	- катехоламины
КАГ	- коронарная ангиограмма
КГм	- килограммометры (физический показатель, характеризующий работу)
КМ	- костный мозг
КТ	- компьютерная томография
КФ	- клубочковая фильтрация
КФК	- креатининфосфокиназа
КИЩР	- кислотно-щелочное равновесие
ЛДГ	- лактатдегидрогеназа
ЛЖ	- левый желудочек
ЛН	- левая ножка
ЛНПГ	- левая ножка пучка Гиса
ЛП	- липопротеины
ЛПЛ	- липопротеинлипаза
ЛУ	- лимфатические узлы
ЛТ	- лейкотриены
ЛФК	- лечебная физкультура
МА	- мерцательная аритмия
МВ	- милливольт
МКБ	- международная классификация болезней
МОК	- минутный объем крови
МРТ	- магниторезонансная томография
МСВ	- максимальная скорость выдоха
НБТ	- нитроблуттетразолиум
Нв	- гемоглобин
НПВС	- нестероидные противовоспалительные средства
НЦД	- нейроциркуляторная дистония
O <sub>2</sub>	- кислород
ОБ	- острый бронхит
ОВГ	- острый вирусный гепатит
ОГ	- острый гломерулонефрит
ОДН	- острая дыхательная недостаточность
ОЛ	- острый лейкоз
ОП	- острые пневмонии



ОПН	- острая почечная недостаточность
ОРВИ	- острая респираторная вирусная инфекция
ОРЗ	- острое респираторное заболевание
ОФВ	- объем форсированного выдоха
ОЦК	- объем циркулирующей крови
ПБЦ	- первичный билиарный цирроз
ПНПГ	- правая ножка пучка Гиса
ПСВ	- пиковая скорость выдоха
ПТ	- пароксизмальная тахикардия
ПЦР	- полимеразно-цепная реакция
РА	- ревматоидный артрит
РААС	- ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РАС	- ренин-ангиотензинная система
РБТЛ	- реакция бластотрансформации лимфоцитов
РН	- концентрация водородных ионов
РСК	- реакция связывания комплемента
РТМЛ	- реакция торможения миграции лейкоцитов
СРП	- С-реактивный протеин
СКВ	- системная красная волчанка
СЛР	- сердечно-легочная реанимация
СМ	- средние молекулы
СН	- сердечная недостаточность
СОЖ	- слизистая оболочка желудка
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
ССЗ	- сердечно-сосудистые заболевания
СССУ	- синдром слабости синусового узла
СУ	- синусовый узел
T <sub>3</sub>	- трийодтиронин
T <sub>4</sub>	- тетраiodтиронин (тироксин)
ТАП	- тканевой активатор плазминогена
ТГ	- триглицериды
ТЕ	- титрационные единицы
ТП	- трепетание предсердий
ТХА <sub>2</sub>	- тромбосан А <sub>2</sub>
ТЭЛА	- тромбоэмболия легочной артерии
УО	- ударный объем
ФГДС	- фиброгастродуоденоскопия
ФЖ	- фибрилляция желудочков
ФК	- функциональный класс
ФКГ	- фонокардиограмма
ФП	- фибрилляция предсердий
ХАГ	- хронический активный гепатит
ХБ	- хронический бронхит
ХВГ	- хронический вирусный гепатит
ХГ	- хронический гастрит
ХГН	- хронический гломерулонефрит
ХГП	- хронический гепатит
ХГПВ	- хронический гепатит В
ХГПС	- хронический гепатит С
ХЛГ	- хронический лобулярный гепатит

ХЛЛ	- хронический лейкоз
ХМ	- хиломикроны
ХМЛ	- хронических миелолейкоз
Хн	- хинидин
ХНЗЛ	- хронические неспецифические заболевания легких
ХОБ	- хронический обструктивный бронхит
ХОЗЛ	- хронические обструктивные заболевания легких
ХП	- хронический пиелонефрит
ХПГ	- хронический персистирующий гепатит
ХПН	- хроническая почечная недостаточность
ХС	- холестерин
ХС ЛПВП	- холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП	- холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС ЛПОНП	- холестерин очень низкой плотности
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
цАМФ	- циклический аденозинмонофосфат
ЦВД	- центральное венозное давление
ЦИК	- циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС	- центральная нервная система
ЦОГ	- циклооксигеназы
ЦП	- цирроз печени
ЧД	- число дыханий
ЧСС	- число сердечных сокращений
ЩФ	- щелочная фосфатаза
ЭИТ	- электроимпульсная терапия
ЭКГ	- электрокардиограмма
ЭЛ	- эмфизема легких
ЭОС	- электрическая ось сердца
ЭС	- экстрасистола
ЭЭГ	- электроэнцефалограмма
ЯБ	- язвенная болезнь
ЯМР	- ядерномагнитный резонанс

## СОДЕРЖАНИЕ

---

### ТОМ 2

СОКРАЩЕНИЯ .....	3
ОСТРЫЙ БРОНХИТ .....	8
ХРОНИЧЕСКИЙ БРОНХИТ .....	16
БРОНХОЭКТАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ .....	41
БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА .....	49
ЭМФИЗЕМА ЛЕГКИХ .....	74
ПНЕВМОНИИ .....	81
АБСЦЕСС И ГАНГРЕНА ЛЕГКОГО .....	120
ПЛЕВРИТЫ .....	132
ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ .....	143
ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ .....	159
ХРОНИЧЕСКИЕ ГЕПАТИТЫ .....	184
ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ .....	204
ПЕЧЕНОЧНАЯ КОМА .....	227
ОСТРЫЙ ПИЕЛОНЕФРИТ .....	237
ХРОНИЧЕСКИЙ ПИЕЛОНЕФРИТ .....	248
ОСТРЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ .....	259
ХРОНИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ .....	264
ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ .....	279
ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ .....	291
АНЕМИИ .....	310
ХРОНИЧЕСКАЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ .....	311
В <sub>12</sub> ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ .....	319
ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ .....	325
ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ .....	341
ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ .....	348
СПИСОК ОСНОВНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	355

## ОСТРЫЙ БРОНХИТ

**Острый бронхит (ОБ)** - это воспалительный процесс в бронхах или бронхиолах, характеризующийся острым течением и обратимым диффузным поражением преимущественно слизистой оболочки.

### Распространенность

Распространенность острых бронхитов у детей 100-200 заболеваний на 1000 детей в год. Острый бронхит составляет около 35% всех острых заболеваний органов дыхания.

### Этиология и патогенез

Развитие острого бронхита обычно провоцируется вирусами гриппа, парагриппа, аденовирусами, микоплазмой. Инфекционный агент поступает аэрогенно, бронхогенно, гематогенно. Роль вирусной инфекции заключается в поражении бронхиального дерева, нарушении барьерной функции, расстройствах мукоцилиарного транспорта, что способствует в последующем присоединению бактериальной инфекции, часто условно-патогенной.

В развитии бронхита значительную роль играют физические и химические факторы: вдыхание горячего, холодного воздуха, токсических веществ, пылевых частиц, раздражающих газов. Из химических факторов, находящихся в атмосферном воздухе наиболее значимы аммиак, сероводород, сигаретный дым, диоксид серы, пары хлора, окислы азота. Существенную роль играют приобретенные и врожденные нарушения механизмов мукоцилиарного клиренса. Иногда причиной бронхита является аспирационный синдром.

К предрасполагающим факторам относят переохлаждение или резкое перегревание, курение, загрязненный воздух, употребление алкоголя, хроническую очаговую инфекцию назофарингеальной области, нарушение носового дыхания, деформацию грудной клетки.

Повреждающий агент проникает в бронхи преимущественно с вдыхаемым воздухом, частицами слизи из носовой полости, слюны из ротовой полости. Возможно проникновение повреждающего агента с током крови (гематогенный путь) или с током лимфы.

Обычно развиваются отек и гиперемия слизистой оболочки бронхов с образованием слизистого или слизисто-гнойного секрета, дегенеративные изменения реснитчатого эпителия. В тяжелых случаях возникают некротические изменения эпителия бронхов с последующим отторжением эпителиального покрова, процесс захватывает не только слизистую оболочку, но и глубокие ткани стенки бронхов. В результате отека, бронхоспазма, повышения продукции слизи иногда возникают нарушения бронхиальной проходимости, особенно при поражении мелких бронхов.

### Рабочая классификация острых бронхитов

Единой общепринятой классификации нет. Ниже представлена классификация НИИ пульмонологии МЗ России, А.И. Борохов, (1989):

1. По этиологии:
  - 1.1. Инфекционный.
    - 1.1.1. Вирусный.
    - 1.1.2. Микоплазменный.
    - 1.1.3. Бактериальный.
    - 1.1.4. Вирусно-бактериальный.
  - 1.2. Неинфекционный.

1.2.1. Токсико-химический (указать токсическое или ядовитое химическое вещество).

1.2.2. Физический (тепловой, холодный, пылевой, радиационный и др.).

1.3. Смешанный (в результате различного сочетанного действия инфекционных и неинфекционных агентов).

1.4. Неуточненной этиологии.

2. По патогенезу:

2.1. Первичный.

2.2. Вторичный.

3. По уровню поражения бронхиального дерева:

3.1. Проксимальный (при вовлечении в процесс трахеи и крупных бронхов).

3.2. Дистальный, или обструктивный (при вовлечении в процесс мелких бронхов и возникновении бронхиальной обструкции).

3.3. Бронхиолит.

4. По характеру воспалительного процесса:

4.1. Катаральный.

4.2. Отечный.

4.3. Гнойный (гнойно-некротический).

5. По вариантам течения:

5.1. Остро текущий (длительностью не более 2-3 нед).

5.2. Затяжной (до 1 мес. и более).

### **Клиническая картина**

В начале острого бронхита могут быть клинические проявления, обусловленные фактором, спровоцировавшим его развитие. Так, при начале заболевания с ОРВИ отмечаются выделения из носа, слезотечение, признаки ларингита, фарингита, интоксикации. При действии горячего воздуха могут быть ожоги лица, носа, губ. При химических воздействиях могут быть другие клинические проявления отравлений.

Клинические проявления характеризуются кашлем, отделением мокроты, иногда бывает симптоматика переходящего бронхоспазма. Интоксикация проявляется слабостью, головной болью, снижением работоспособности. Температура тела обычно субфебрильная, иногда повышается до 38-39<sup>0</sup>С. При бактериальной инфекции могут быть ознобы. Мокрота обычно слизистая, скудная. В последующем может быть гнойной, с прожилками крови.

При остром бронхите может возникать нарушение бронхиальной проходимости, основным клиническим проявлением которого служит приступообразный кашель, сухой или с трудноотделяемой мокротой, сопровождающийся нарушением вентиляции легких. Отмечается появление или усиление одышки, цианоз, свистящие хрипы в легких, особенно на выдохе.

При обследовании отмечаются ослабленное везикулярное дыхание, сухие или влажные хрипы. Перкуторно определяется легочной звук, изредка с легким коробочным оттенком. При тяжелом течении бронхита, поражении мелких бронхов (бронхиолит) отмечается дыхательная недостаточность различной выраженности. Клинически проявляется одышкой.

При рентгенологическом обследовании инфильтрации легочной ткани не выявляется. Иногда наблюдается усиление сосудистого рисунка. В диагностике острого бронхита может использоваться компьютерная томография высокого разрешения. Изменения обнаруживают более чем в 90% случаев. Бронхиолы становятся видны при развитии перибронхиального воспаления, фиброза, экстралюминальной экспансии соединительной ткани, эндобронхиального развития грануляционной ткани и значительном

утолщении стенки бронхиол. К прямым признакам острого бронхита относятся мелкие разветвленные затемнения или центрлобулярные узелки, отражающие перибронхиальные утолщения, слизистые пробки и бронхиолэкстазы. Прямые признаки встречаются лишь в 10 – 20% случаев. К непрямыми признаками ОБ, особенно хорошо выявляемыми на выдохе (в 70% случаев), являются бронхоэктазы и участки мозаичной олигемии. Мозаичная олигемия имеет "пятнистый" или "географический" тип распространения и является результатом гиповентиляции и "воздушной ловушки" в сегментах и дольках, соответствующих облитерированным бронхиолам. Облитерация бронхиол сопровождается вазоконстрикцией, развивающейся в связи с локальной гипоксией. Мозаичная олигемия может быть единственным признаком поражения бронхиол и иногда выявляется исключительно при выдохе. Феномен "воздушной ловушки" характеризуется на выдохе сверхпрозрачными участками пораженных сегментов, так как облитерация бронхиол препятствует полной эвакуации воздуха, в то время как участки с неизменными бронхиолами оказываются более плотными.

При обследовании сердечно-сосудистой системы обнаруживается тахикардия, иногда небольшое снижение артериального давления.

Исследования крови мало информативны. Могут отсутствовать изменения, реже наблюдается лейкоцитоз, ускорение СОЭ. Изменения крови чаще при тяжелом течении или гнойном бронхите.

Течение болезни, наиболее часто, легкое с постепенным угасанием симптоматики, снижением температуры тела и исчезновением интоксикации.

Бронхиолит характеризуется поражением мелких бронхов. Ведущим клиническим симптомом является одышка, усиливающаяся при малейшем физическом усилии. Дыхание становится поверхностным, в нем принимает участие вспомогательная дыхательная мускулатура. Часто отмечается акроцианоз. Кашель приобретает мучительный характер; мокрота отделяется с трудом. В связи с кашлем и перенапряжением дыхательной мускулатуры может возникнуть боль в грудной клетке. Над поверхностно легкими определяется коробочный звук. Дыхание ослабленное, как правило, мелкопузырчатые влажные хрипы. Тяжелое течение бронхиолитов может осложняться синдромом острого легочного сердца.

Легкое течение наблюдается чаще при поражении крупных бронхов. Характерно саднение за грудиной, сухой, реже влажный кашель, чувство разбитости, слабость. Физикальные признаки отсутствуют или определяются жесткое дыхание, сухие хрипы. Температура тела нормальная или субфебрильная.

При среднетяжелом течении выражена интоксикация, характерны сильный сухой кашель, затруднение дыхания, одышка, боль в нижних отделах грудной клетки и брюшной стенки, связанная с перенапряжением мышц при кашле. Кашель становится влажным, мокрота приобретает слизисто-гнойный или гнойный характер. Над легкими выслушиваются жесткое дыхание, сухие и влажные мелкопузырчатые хрипы. Температура тела остается в течение нескольких дней субфебрильной. Выраженных изменений состава периферической крови нет.

Тяжелое течение наблюдается при преимущественном поражении бронхиол. Так часто протекают бронхиты токсико-химической этиологии, острые пылевые бронхиты. Болезнь начинается с мучительного кашля, выделения слизистой или кровянистой мокроты, быстро присоединяется бронхоспазм (на фоне удлиненного выдоха выслушиваются сухие свистящие хрипы) и прогрессирует одышка вплоть до удушья, нарастают дыхательная недостаточность и гипоксемия. Определяются коробочный оттенок перкуторного звука, жесткое дыхание, сухие хрипы. Возможен небольшой эритроцитоз. Рентгенологически выявляется повышенная прозрачность легочных полей и умеренное расширение корней легких. К выраженной дыхательной недостаточности присоединя-

ются расстройства легочной и внутрикардиальной гемодинамики вследствие легочной гипертензии.

**Микоплазменный бронхит.** Характерно вовлечение в процесс мелких бронхов. Возможно развитие пневмонии. Часто бронхит возникает при формировании новых коллективов. Начало бронхита похоже на ОРВИ.

**Хламидийные бронхиты.** Клиническая картина включает фарингит и ларингит. Обычными признаками являются осиплость голоса, субфебрилитет, постоянный кашель, который часто остается сухим, отделяемая мокрота обычно слизистая.

**Бронхит при ожоге верхних дыхательных путей.** Возникает при вдыхании горячего воздуха. Характерен бронхообструктивный синдром, дыхательная недостаточность, гнойный бронхит. Часто развивается бронхиальная обструкция и очаговые пневмонии.

**Пылевой бронхит.** Возникает после нахождения человека в сильно запыленном месте (пылевая буря, запыленное помещение и др.). Особенно часто бронхит формируется при вдыхании кремниевой пыли. Бронхит протекает вяло.

**Бронхит, вызванный гриппом.** Часто геморрагический, с клиникой выраженного перибронхита. Поражается и трахея. Выражена интоксикация.

**Бронхит при аденовирусной инфекции.** Отмечается отчетливая клиническая картина бронхита, небольшая интоксикация, длительность лихорадки 7-10 дней.

#### **Диагностика**

Диагноз устанавливается на основании типичной клинической картины бронхита (см. большие и малые критерии). Пневмония исключается при рентгенологическом обследовании. Вирусная этиология подтверждается с помощью иммунофлюоресцентного, цитологического, серологического методов исследования. Грипп доказывается путем обнаружения вируса в слизистой зева, носа с помощью метода флюоресцирующих антител.

Роль микоплазменной инфекции в развитии ОБ подтверждается путем обнаружения более чем 4-х кратного повышения титров антител при серологических исследованиях.

**Диагностические критерии (признаки) острого бронхита (по А.Э.Макаревичу, 2000 в модификации)** условно разделяют на основные (большие) и дополнительные (малые).

#### **К основным признакам относятся:**

1. Признаки остро текущего диффузного, обратимого (в динамике наблюдения) воспаления бронхов и (или) бронхиол, подтвержденные результатами бронхоскопического исследования (в том числе вирусологического, бактериологического, цитологического и биопсийного), а также в отдельных случаях бронхографического исследования.

2. Быстрая динамика в течение короткого времени (дни, 1-2 нед) клинико-инструментальных симптомокомплексов:

2.1. Раздражение чувствительных нервных окончаний в слизистой оболочке трахеи и крупных бронхов - упорный болезненный кашель, приступы удушья, как проявление преходящего бронхоспазма, чувство жжения или царапания за грудиной.

2.2. Появление гнойной мокроты.

2.3. Бронхиальная обструкция при распространении воспалительного процесса на мелкие бронхи и бронхиолы - кашель, одышка, цианоз; спирмографические (пневматометрические) признаки скрытой или явной бронхиальной обструкции.

**Дополнительными (малыми) диагностическими признаками являются:**

1. Клинические:

1.1. Анамнез - наличие причинно-следственной связи с ОРЗ, бактериальной инфекцией, воздействием на дыхательные пути токсических и физических агентов и др.

1.2. Быстрая положительная динамика (дни, 1-2 нед.) симптомокомплекса эндогенной интоксикации (слабость, потливость, повышение температуры, озноб и др.) в процессе противовирусной, антибактериальной и противовоспалительной терапии.

1.3. Аускультативные данные диффузного поражения бронхиального дерева - сухие хрипы; в стадии секрета при наличии жидкого секрета влажные незвучные хрипы, которые изменяются в динамике развития острого воспалительного заболевания.

2. Лабораторные:

2.1. Отсутствует, минимальная или умеренная активность воспаления по острофазовым реакциям: увеличение СОЭ, лейкоцитоз, нейтрофилез; диспротеинемия, увеличение количества сиаловых кислот, появление С-реактивного белка и др.

2.2. Изменения в мокроте воспалительного характера (слизисто-гнойный или гнойный характер; наличие в мокроте эпителиальных клеток, лейкоцитов, фагоцитов), обнаружение возбудителя микроскопически или путем посева.

3. Отрицательный результат рентгенологического исследования (рентгенография в трех проекциях) грудной клетки: при остром бронхите без особенностей (метод необходим для исключения других заболеваний легких).

### **Дифференциальная диагностика**

Тяжелое и затяжное течение бронхита следует дифференцировать с развитием пневмонии, при которой отмечается притупление перкуторного звука над пораженным участком, выслушиваются влажные хрипы, при рентгеноскопии выявляется инфильтрация легочной ткани.

У детей возникает необходимость дифференцировать с острым стенозирующим ларинготрахеитом, сопровождающимся дыхательной недостаточностью, инспираторной одышкой.

Острый бронхит необходимо дифференцировать и с хроническим латентно протекающим бронхитом, туберкулезом, опухолями. Окончательная верификация диагноза достигается путем рентгенографии, томографии, бронхоскопии, бактериологического и цитологического исследования мокроты или бронхиального содержимого.

У детей острый бронхит иногда необходимо отличить от инородного тела бронхиального дерева. Основным является проведение бронхоскопии и рентгенологического обследования. При аспирации инородного тела кашель, клинические проявления возникают внезапно, на фоне полного здоровья. Родители часто могут указать точное время появления расстройства дыхания, кашля. Выраженность симптомов часто меняется при перемене положения тела, отсутствуют признаки вирусной инфекции.

### **Лечение**

В период лихорадки показан нестрогий постельный режим.

С целью купирования интоксикации необходимо обильное питье щелочной минеральной воды, морсов, соков и др. В питании следует ограничить острые блюда, прием сильно аллергизирующих продуктов.



При повышении температуры более 38 °С рационален прием аспирина в дозе 0,5 г.

При обструктивном бронхите назначают симпатомиметики (селективные  $\beta_2$ -адреномиметики) и холинолитики (атровент), эуфиллин. При нетяжелой обструкции бета-стимуляторы можно назначать внутрь. Ингаляционные формы симпатомиметиков применяют с помощью дозированного ингалятора, или небулайзера, что уменьшает необходимую дозу лекарственного вещества и снижает системный эффект симпатомиметиков. При отсутствии эффекта от спазмолитической терапии и нарастании дыхательной недостаточности применяют глюкокортикостероидные препараты ингаляционно или парентерально.

Противовирусная терапия: интерферон интраназально по 5 капель 4-6 раз в сутки или в аэрозолях при помощи ультразвуковых ингаляторов. При гриппозной этиологии назначают ремантадин, рибавирин, иммуноглобулин.

При сухом болезненном непродуктивном кашле назначаются средства подавляющие кашель: либексин, тусупрекс, глауцина гидрохлорид.

Антибиотики показаны при тяжелом течении бронхита, гнойной мокроте, высокой температуре и выраженной интоксикации. Препаратами выбора являются макролиды (эритромицин, азитромицин и др.). Может назначаться ампициллин по 0,5 г 4 раза в сутки.

При микоплазменных и хламидийных бронхитах лечение целесообразно начинать с макролидов (эритромицин, кларитромицин, мидекамицин, рокситромицин, спирамицин, азитромицин) или доксициклина.

Антибиотики при лечении острого бронхита обычно используют перорально. Парентеральное применение их показано при нарушении всасываемости или в тяжелых, осложненных случаях.

При иммунодефицитных состояниях рационально проведение соответствующей коррекции. В тяжелых случаях – заместительная терапия (иммуноглобулин, иммунизированная, гипериммунная плазма). При отсутствии выраженных расстройств – иммунал, жень-шень и др.

Из немедикаментозных средств применяются горчичники, парафины, щелочные ингаляции. При бронхоспазме может вводиться эуфиллин. При нетяжелом течении может назначаться лечебная физкультура, массаж грудной клетки (особенно вибрационный), дыхательная гимнастика.

При обильном выделении мокроты – постуральный дренаж, вибромассаж.

При выраженной дыхательной недостаточности проводятся ингаляции кислорода, внутривенное введение антибиотиков, для улучшения отхождения мокроты назначаются бромгексин. При признаках гипоксии, частоте более 36 дыханий в минуту рационально выполнение искусственной вентиляции легких. В этом случае интенсивная терапия проводится в условиях реанимационного отделения.

### **Профилактика**

Профилактика заключается в отказе от курения, устранении вредных производственных факторов, повышению сопротивляемости организма к инфекции (закаливание, витаминизация пищи). Необходимо предупреждать и эффективно лечить острые вирусные инфекции, своевременно вакцинировать против гриппа. Рационально санировать верхние дыхательные пути при наличии очагов хронической инфекции (хронический тонзиллит, фарингит, синусит, полипоз).

### **Прогноз**

Прогноз при остром бронхите благоприятный. Заболевание чаще заканчивается выздоровлением через 7-14 дней. Редко осложняется очаговой пневмонией. Тяжело протекает бронхиолит у взрослых. Летальные исходы редки, в основном у детей до года.

Острый бронхит с нарушением бронхиальной проходимости имеет тенденцию к затяжному течению и переходу в хронический бронхит.

## **Классификация острого бронхита в МКБ-10**

- RJ20 Острый бронхит
- SJ20.0 Острый бронхит, вызванный *Mycoplasma pneumoniae*
- SJ20.1 Острый бронхит, вызванный *Haemophilus influenzae* (палочкой Афанасьева-Пфейффера)
- SJ20.2 Острый бронхит, вызванный стрептококком
- SJ20.3 Острый бронхит, вызванный вирусом Коксаки
- SJ20.4 Острый бронхит, вызванный вирусом парагриппа
- SJ20.5 Острый бронхит, вызванный респираторным синцитиальным вирусом
- SJ20.6 Острый бронхит, вызванный риновирусом
- SJ20.7 Острый бронхит, вызванный экховирусом
- SJ20.8 Острый бронхит, вызванный другими уточненными возбудителями
- SJ20.9 Острый бронхит неуточненный
- RJ21 Острый бронхиолит
- SJ21.0 Острый бронхиолит, вызванный респираторным синцитиальным вирусом
- SJ21.8 Острый бронхиолит, вызванный другими уточненными возбудителями
- SJ21.9 Острый бронхиолит неуточненный

## ХРОНИЧЕСКИЙ БРОНХИТ

На Национальном пульмонологическом конгрессе ХОБ определяется как хроническое диффузное неаллергическое воспаление бронхов, ведущее к прогрессирующему нарушению легочной вентиляции и газообмена по обструктивному типу и проявляющееся кашлем, одышкой и выделением мокроты, не связанными с поражением других органов и систем.

В настоящее время все шире пользуются термином «хроническое обструктивное заболевание легких» (ХОЗЛ). Термин был предложен для обозначения медленно прогрессирующей и необратимой обструкции дыхательных путей у курящих больных. Обычно выделяют две основные причины такой обструкции: сужение бронхов за счет воспаления, склероза (хронический бронхит) и потеря эластического каркаса легких за счет деструкции периферических воздухоносных пространств (эмфизема). В большинстве случаев невозможно определить конкретный вклад бронхита и эмфиземы в развитие обструкции дыхательных путей у конкретного пациента, поэтому термины «хронический бронхит» и «эмфизема» часто заменяют единым термином ХОЗЛ.

### **Критерием заболевания являются:**

Кашель, одышка и выделение мокроты.

Кашель хронический или рецидивирующий кашель с выделением мокроты, продолжающийся более 3 месяцев в году в течение, по крайней мере, 2 лет; при исключении других заболеваний, сопровождающихся многолетним продуктивным кашлем (бронхоэктатическая болезнь, хронический абсцесс, туберкулез, опухоли легких).

К больным хроническим бронхитом относят и лиц, выделяющих мокроту, но отрицающих наличие кашля.

Для правильного представления о наличии у больного хронического бронхита весьма важны следующие особенности:

1. Диффузный характер поражения бронхиального дерева.
2. Прогрессирующее хроническое течение заболевания с периодами обострений и ремиссий.
3. Преобладание трех основных синдромов: кашля, одышки, выделения мокроты.

### **Распространенность**

В республике Беларусь обструктивный бронхит составляет 70 % в структуре болезней органов дыхания. Распространенность заболевания занимает первое место среди поражений нижних дыхательных путей (1660,0 на 100 000 населения). В Англии хронический бронхит отмечается у 8% женщин и у 17% мужчин, в странах СНГ - у 8-25 % взрослого населения.

**Факторы риска развития ХОБ (некоторые авторы называют их этиологическими):**

- курение,
- тяжелая врожденная недостаточность  $\alpha_1$ -антитрипсина,
- повышенный уровень пыли и газов в воздухе.

При индексе курящего человека, превышающего число 120, обязательно появятся симптомы ХОБЛ. Расчет индекса курящего человека проводится следующим образом. Количество сигарет, выкуриваемых в течение дня, умножается на число месяцев в году, в течение которых человек курит. Если ре-

зультат превысит 120, то необходимо рассматривать симптомы - кашель, отхождение мокроты, одышку, как проявления бронхита курящего человека.

### **Предрасполагающие факторы:**

Пассивное курение, респираторные вирусные инфекции, профессиональные вредности, алкоголизм и наркомания, пожилой возраст, мужской пол, гиперреактивность дыхательных путей.

В настоящее время известно свыше ста видов производств, на которых человек сталкивается с факторами, провоцирующими возникновение ХОБЛ. Наиболее значимыми из них в возникновении обструктивного бронхита, эмфиземы лёгких, являются: аэрозоли кадмий содержащих соединений, асбест, минеральная пыль, пыль текстильных производств.

### **Этиология**

**В развитии ХБ выделяют экзогенные и эндогенные факторы**

#### **I. Экзогенные факторы:**

курение табака, загрязнение воздушного бассейна, неблагоприятные влияния профессиональной деятельности, климатические и инфекционные факторы.

Среди профессиональных вредностей следует отметить следующие:

- органическая пыль (хлопковая, мушная и др.),
- неорганическая пыль (уголь, кварц, цемент и др.),
- токсические пары и газы (аммиак, хлор, кислоты, окись углерода, озон и др.).

#### **Роль инфекции как причины ХБ**

В странах СНГ инфекционный фактор ранее расценивался как один из основных, приводящих к развитию ХБ. Однако ряд исследователей считают, что инфекция развивается вторично. По их мнению, на фоне курения или действия других факторов, возникает избыточная продукция мокроты, нарушается ее пассаж, повреждается эпителий бронхиального дерева, создаются условия для развития инфекции и воспаления.

Инфекционные агенты, наиболее часто встречающиеся при обострениях ХБ:

- *Haemophilus influenzae*,
- *Streptococcus pneumoniae*,
- *Moraxella catarrhalis*,
- вирусно-бактериальная инфекция,
- микоплазменная инфекция.
- Реже причиной инфекционного процесса могут быть стрептококки, стафилококки, грамотрицательные микроорганизмы.

#### **II. Эндогенные факторы**

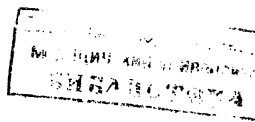
Значение их в развитии ХБ признается далеко не всеми исследователями. Однако при наличии у близких родственников больных ХБ отмечается достоверно чаще ХНЗЛ.

1. Конституционная предрасположенность.

2. Нарушение секреции и повышение вязкости мокроты, что является причиной развития ХБ при муковисцидозе.

3. Первичные иммунодефицитные состояния, дефект клеточного иммунитета.

К гуморальным факторам местной защиты дыхательной системы относят секреторные иммуноглобулины (IgA), систему комплемента, интерферон, ингибиторы про-



теаз, лизоцим, сурфактант, фактор хемотаксиса, лимфокины. К гуморальным факторам общей защиты - IgM и IgG. Клеточные факторы местной защиты - альвеолярные макрофаги, общей защиты - полиморфно-ядерными лейкоцитами, макрофагами и лимфоцитами.

#### 4. Аллергия к различным внешним воздействиям.

### **Патогенез ХБ и его осложнений (Национальное руководство по лечению больных хроническим обструктивным бронхитом, 1998)**

ХОБ в большинстве случаев развивается как следствие неблагоприятных воздействий, вызывающих напряжение, а затем истощение защитных механизмов.

К основным патогенетическим механизмам относятся гипертрофия и гиперфункция бронхиальных желез с усилением секреции слизи, изменением состава секреции - значительным увеличением в нем кислых мукополисахаридов, что повышает вязкость мокроты. В этих условиях реснитчатый эпителий не обеспечивает очищения бронхиального дерева и своевременности обновления слоя секрета. Длительная гиперфункция приводит к истощению мукоцилиарного аппарата бронхов, дистрофии и атрофии эпителия. Нарушение дренажной функции бронхов способствует возникновению воспаления в бронхах, активность и рецидивы которого в значительной степени зависят от местного иммунитета и развития вторичной иммунологической недостаточности.

Функцию самоочищения дыхательных путей выполняет мукоцилиарная система, представленная реснитчатым мерцательным эпителием и трахеобронхиальной слизью.

Механизмы вегетативного контроля функции ресничек недостаточно изучены, но известно, что катехоламины, метилксантины, ацетилхолин, никотин и простагландин E<sub>1</sub> увеличивают их активность, а блокаторы β-адренорецепторов, М-холиноблокаторы и высокие концентрации кислорода - уменьшают.

Секреция слизи трахеобронхиальными железами находится под контролем вегетативной нервной системы и стимулируется блуждающим нервом.

Под влиянием различных раздражающих факторов (в том числе и небактериальных) инициируется воспалительная реакция, сопровождающаяся выработкой эпителиальными и макрофагальными клетками бронхов провоспалительных цитокинов, среди которых важную роль играют хемотаксические факторы (IL-8, LTB<sub>4</sub>). Последние несут ответственность за выход нейтрофилов из кровеносного русла и инфильтрацию ими бронхов.

При дегрануляции нейтрофилов высвобождается содержимое гранул, представленное различными протеолитическими ферментами (эластазой и миелопероксидазой и др.), а также генерируются активные формы кислорода. При недостатке ингибиторов протеаз и дисбалансе в системе оксидазы - антиоксидазы происходит вторичное повреждение структур бронхов ферментами нейтрофилов и активными формами кислорода, деструкция связи коллаген-эластин, активация фибробластов. Поврежденные клетки, в свою очередь, синтезируют хемотаксические факторы для нейтрофилов и вновь инициируют нейтрофильную инфильтрацию. Со временем все большие участки охватываются воспалительным процессом, заканчивающимся разрастанием соединительной ткани, деформацией и облитерацией мелких бронхов.

Избыточная стимуляция образования бронхиального секрета приводит к гипертрофии бронхиальных желез и гиперплазии бокаловидных клеток и сужению, закупорке и без того суженных просветов бронхов.

Эти основные нарушения, развивающиеся при ХОБ, приводят к формированию как обратимой, так и необратимой обструкции дыхательных путей.

Ранее считали, что для больных ХОБ характерна только необратимая обструкция дыхательных путей. Однако в последнее время это положение уточнено и в патогенетических механизмах обструкции при ХОБ выделены как необратимый, так и обратимый компоненты. Обратимый компонент бронхиальной обструкции связан с рефлекторным спазмом гладкой мускулатуры бронхов и дальнейшим повышением продукции бронхиальной слизи за счет гиперактивности вегетативной нервной системы, в частности, ее парасимпатического звена (рис. 1).



Рис. 1. Роль симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы в патогенезе ХОБ (Национальный консенсус, 1998).

Нарушения, возникающие при ХОБ, связаны с изменением соотношения тонуса симпатической и парасимпатической иннервации. Это проявляется не только на уровне центральной нервной системы, но и связано с изменением соотношения адрено- и холинорецепторов в пользу последних.

Избыточная стимуляция холинергических рецепторов способствует формированию бронхиальной гиперреактивности, сопровождающейся развитием бронхоспазма, отека и гиперсекреции. Так как холинергическая иннервация оказывает существенное влияние на формирование обструктивного синдрома при ХОБ, снижение ее активности может вызвать благоприятный эффект у больных с гиперреактивностью и бронхообструкцией. Доказано, что с возрастом чувствительность холинергических рецепторов сохраняется, а адренергических - снижается.

Таким образом, патогенетические механизмы при ХОБ приводят как к необратимым, так и к обратимым компонентам обструкции дыхательных путей, которые практически в равной степени влияют на прогрессирование заболевания.

Воспалительный процесс в бронхах с выраженной клеточной инфильтрацией, увеличением числа и гиперфункции слизеобразующих желез, редукция мерцательного эпителия, гиперплазия гладких мышц, развитие перибронхиального фиброза ведут к структурным изменениям дистальных отделов дыхательных путей и являются основными моментами в развитии бронхиальной обструкции.

### **Другие элементы патогенеза хронического бронхита и его осложнений**

**Эмфизема и пневмосклероз.** Обструкция мелких бронхов приводит к перерастяжению альвеол и в последующем к нарушению их эластичности и фиброзу легочной ткани.

Развитие перибронхиального фиброза и нарушение эластического каркаса бронхиального дерева сопровождается формированием мешотчатых расширений бронхов или бронхоэктазов (см. раздел «Бронхоэктатическая болезнь»).

**Дыхательная недостаточность.** Основная причина - неравномерность вентиляции и нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений, обструкция бронхов приводящая к гипо- или даже отсутствию вентиляции участков легочной ткани. К этому же ведет развитие эмфиземы, пневмосклероза.

**Ателектазы.** Формируются при обструкции мелких бронхов в связи с гиперпродукцией мокроты.

**Артериальная гипоксия.** Обусловлена нарушением вентиляции легких, снижением диффузионной способности легких, истощением сократительной способности дыхательной мускулатуры, развитием пневмосклероза и эмфиземы легких, правожелудочковой недостаточности.

**Расстройства реологических свойств крови.** Развитие гипоксии сопровождается повышением продукции эритроцитов, реже тромбоцитов. Образование микроагрегатов сопровождается микротромбозом легочных сосудов, реже развивается массивный тромб с летальным исходом.

**Легочная гипертензия и хроническое легочное сердце.** Закономерным исходом хронического бронхита является развитие легочной гипертензии и хронического легочного сердца.

Причины:

- 1) спазм легочных артериол вследствие артериальной гипоксемии (альвеолярно-сосудистый рефлекс),
- 2) повышение вязкости крови,
- 3) редукция сосудистого русла и микротромбоз легочных сосудов.

Повышение давления в легочных сосудах приводит вначале к гипертрофии миокарда правого желудочка, а в последующем и к правожелудочковой недостаточности.



Вначале декомпенсация наступает на фоне обострений ХБ, затем развивается стойкая правожелудочковая недостаточность.

### **Интоксикация**

Наиболее отчетлива при гнойном обострении хронического бронхита. Проявляется потливостью, слабостью, быстрой утомляемостью, повышением температуры. Гнойное повреждение мелких бронхов и бронхиол может быть причиной инфекционно-токсического шока.

**Кровохарканье** связано с надрывами поврежденной и воспалительно измененной слизистой оболочки бронхов при кашле, наличием бронхоэктазов. ХБ является наиболее частой причиной кровохарканья (реже - новообразования и туберкулез).

Чаше отмечаются прожилки крови в мокроте. Реже более выраженное кровохарканье. В нашей практике встречались единичные случаи выделения крови более 50 мл у больных хроническим бронхитом.

### **Клинические проявления ХОБ**

Наиболее типичные признаки ХБ: кашель, выделение мокроты и одышка.

#### **Кашель**

1) Вначале заболевания беспокоит только по утрам, сопровождается выделением небольшого количества мокроты. Усиливается в холодное и сырое время года. У части пациентов кашель возникает только при обострении заболевания. В последующем кашель становится все чаще или даже постоянным, беспокоит по ночам.

2) Появление кашля в горизонтальном положении связывают с поступлением мокроты из мелких бронхов или рефлекторным действием холодного постельного белья.

3) Приступ кашля может провоцироваться любыми раздражающими воздействиями: холодным или теплым воздухом, раздражающими веществами.

4) Если при кашле количество мокроты уменьшается или вообще прекращается ее отделение, то вероятнее всего возник коллапс бронхиол. Такой кашель необходимо подавлять.

5) Надсадный, лающий кашель обычно обусловлен поражением слизистой оболочки трахеи и крупных бронхов.

6) При обструктивном синдроме кашель надсадный, многократный. При этом выделяется небольшое количество мокроты. При этом больной напрягается, шейные вены вздуваются, краснеет лицо и шея.

7) Утренний надсадный малопродуктивный кашель свидетельствует о далеко зашедшем патологическом процессе.

8) В поздних стадиях кашлевой рефлекс угасает. Его нет даже при большом количестве гнойной мокроты.

9) При гипотонической трахеобронхиальной дискинезии<sup>1</sup> отмечаются приступы надсадного мучительного кашля в связи с действием причин, приводящих к резкому повышению внутригрудного давления (подъем тяжестей, сильный кашлевой толчок), сопровождающегося удушьем, стридорозным дыханием, синкопальными состояниями вследствие гипоксии головного мозга. Бронхолитики не эффективны. Такие больные стремятся сдержать кашель, уменьшают силу кашлевых толчков.

### **Выделение мокроты**

В ранних стадиях мокрота скудная, слизистая. Выделение ее отмечается чаще по утрам, постепенно становится постоянным, усиливается при присоединении инфекции. При примеси табачного дыма, пыли мокрота серого или черного цвета. В поздних стадиях заболевания она почти у всех больных становится слизисто-гнойной или гнойной.

Гнойная мокрота наиболее вязкая. Увеличение отделения мокроты отмечается в период обострений. Хуже мокрота отделяется в сырую погоду, после приема алкоголя.

### **Одышка**

Характерным синдромом ХОБ является нарастающая и прогрессирующая со временем, преимущественно экспираторная одышка. Выраженность ее различна - от легкого дыхательного дискомфорта при значительных физических нагрузках до тяжелой дыхательной недостаточности. На начальных стадиях возникает только во время обострения заболевания, физических нагрузках. Характерна одышка по утрам, уменьшающаяся или проходящая после отхождения мокроты.

<b>Шкала одышки (Medical Research Council)</b>		
<b>Степень</b>	<b>Тяжесть</b>	<b>Описание</b>
0	Нет	Одышка не беспокоит за исключением очень интенсивной нагрузки
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение
2	Средняя	Одышка приводит к более медленной ходьбе по сравнению с другими людьми того же возраста, или проявляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной местности
3	Тяжелая	Одышка заставляет делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 метров или через несколько минут ходьбы по ровной местности
4	Очень тяжелая	Одышка делает невозможным выходить за пределы своего дома, или одышка появляется при одевании и раздевании

### **Результаты обследования больных хроническим бронхитом**

При осмотре обращает на себя внимание: увеличение в объеме грудной клетки и органические ее экскурсии при дыхании; расширенные межреберные промежутки; выбухание надключичных ямок; При развитии дыхательной недостаточности отмечается диффузный цианоз.

При развитии правожелудочковой недостаточности отмечается увеличение печени, асцит, появление отеков на ногах.

При перкуссии легких определяется коробочный звук, опущение нижней границы легких (эмфизема).

При аускультации: на фоне ослабленного или жесткого дыхания с удлинненным выдохом выслушиваются разнотембровые свистящие хрипы. Иногда они прослушиваются лишь в положении лежа. По характеру хрипов можно определить калибр пораженных бронхов: от пищавших, свистящих сухих и мелкопузырчатых влажных хрипов

при поражении мелких бронхов до жужжащих сухих и крупнопузырчатых влажных при вовлечении крупных бронхов.

Важно уточнить локализацию поражения бронхов или констатировать диффузный бронхит, а также обратимость бронхиальной обструкции - исчезновение хрипов после откашливания или применения бронхолитических средств.

При тяжелом течении ХОБ развивается гипоксия и гиперкапния. Симптомы, указывающие на выраженное обострение: участие вспомогательной дыхательной мускулатуры, цианоз, тахикардия, дисфункция респираторных мышц или их утомление (парадоксальное движение брюшной стенки во время вдоха).

Необходимо указать на то, что не всегда перечисленные клинические признаки отражают тяжесть заболевания, а их отсутствие не исключает наличие ХОБ у пациента.

Скудность симптомов подчеркивает особое значение объективных методов исследования для установления степени тяжести ХОБ.

## **Результаты обследования больного с ХБ**

### **Данные клинического обследования**

Грудная клетка. На ранней стадии изменений грудной клетки нет.

В более поздних стадиях, после развития эмфиземы грудная клетка становится бочкообразной. Расположение ребер приближается к горизонтальному, костальный угол тупой. Надключичные пространства выбухают. Экскурсия грудной клетки ограничена.

При присоединении сердечной недостаточности отмечается набухание шейных вен, увеличение печени, появляются отеки на ногах.

Цианоз. Обусловлен артериальной гипоксемией и замедлением венозного кровотока. Цианоз диффузный, теплый, значительно уменьшается после дыхания кислородом.

При перкуссии звук имеет коробочный оттенок. Нижние границы опущены. Подвижность их уменьшена.

При аускультации отмечается удлинение выдоха (в норме вдох-выдох 1,1-1,2), жесткое дыхание, сухие хрипы. Тональность их тем меньше, чем в меньших бронхиолах они возникают.

Хрипы низкой тональности лучше слышны на вдохе, высокой - на выдохе.

При образовании бронхоэктазов могут выслушиваться и влажные хрипы.

Хрипы при ХБ нестойкие и часто исчезают после покашливания

### **Бронхоскопия**

При хроническом бронхите обнаруживают диффузный характер поражения. В зависимости от состояния слизистой выделяют:

1. Катаральный.
2. Гнойный.
3. Атрофический.
4. Гипертрофический.
5. Фибринозно-язвенный.
6. Гранулирующий.
7. Геморрагический.

Кроме выраженности и характера воспаления бронхов бронхоскопия позволяет выявить и оценить степень выраженности трахеобронхиальной дискинезии.

При бронхоскопии можно выполнить биопсию слизистой оболочки и гистологически уточнить характер поражения, а также выявить трахеобронхиальную гипотони-

ческую дискинезию (увеличение подвижности стенок трахеи и бронхов во время дыхания вплоть до экспираторного спадения стенок трахеи и главных бронхов). Выявляется и статическая ретракция (изменение конфигурации и уменьшение просветов трахеи и бронхов), осложняющая хронический бронхит и являющаяся одной из причин бронхиальной обструкции.

#### **Рентгенологические методы исследования**

Изменения отмечаются примерно у 30% больных.

**Изменения легких:** сетчатый пневмосклероз, крупноочаговая деформация легочного рисунка, диффузное повышение прозрачности легочных полей, эмфизематозные буллы, низкое стояние диафрагмы, уплощение купола, центральное расположение сердца.

**Признаки легочной гипертензии:** уменьшение калибра мелких периферических сосудов "симптом скачка калибра" сосудов, взбухание конуса легочной артерии, увеличение размера правых отделов сердца.

**Прочие изменения:** плевральные сращения - свидетельствуют о ранее перенесенных плевритах и пневмониях, тень ателектаза.

**Клинический анализ крови.** Анализ крови чаще изменен мало. Может выявляться лейкоцитоз, увеличение числа сегментоядерных нейтрофилов, ускорение СОЭ наиболее характерны изменения для гнойного бронхита.

#### **Исследование мокроты**

1. Микробиологическое исследование.
2. Микроскопическое исследование.
3. Исследование pH.
4. Реологические исследования.

**ЭКГ.** Изменена мало. При развитии легочного сердца отмечаются признаки перегрузки и гипертрофии правых отделов сердца. Иногда блокада правой ножки пучка Гиса. Могут быть и различные нарушения ритма сердца, чаще желудочковая экстрасистолия.

#### **Спирография и пневмотахометрия**

Для диагностики ХОБ, оценки степени тяжести прогноза заболевания используется исследование функции внешнего дыхания. Наличие обструкции дыхательных путей устанавливается при уменьшении соотношения объема форсированного выдоха в 1 сек. (ОФВ<sub>1</sub>) и жизненной емкости легких (ЖЕЛ).

Уменьшение ОФВ<sub>1</sub> более, чем на 50 мл в год свидетельствует о прогрессировании заболевания.

#### **Фармакологические ингаляционные пробы с бронходилатирующими препаратами**

Для получения информации о наличии или отсутствии обратимости обструкции дыхательных путей применяют фармакологические пробы. Применяют ингаляции ипратропиума бромидом, фенотерола и др. Методика выполнения теста обычно выполняется следующим образом: исходно выполняется спирография, затем выполняется 2 вдоха бронхолитика. Спустя 30-45 минут вновь регистрируется состояние бронхиальной проходимости. При улучшении показателей на 15% и более от исходного уровня обструкция дыхательных путей считается обратимой. Применение различных препара-

тов позволяет оценить как холинергический, так и адренергический компоненты бронхиальной обструкции.

### **Диагностика обострений ХБ**

При неярко выраженных обострениях бывает затруднена. При этом следует учитывать следующие факторы:

- появление немотивированной слабости, познабливания, усиление кашля,
- появление или увеличение выделения мокроты, появление в мокроте гноя,
- повышение потливости, особенно в ночное время,
- появление или усиление одышки, субфебрильную температуру.

### **Наиболее частые причины, вызывающие обострение ХБ:**

- респираторные инфекции;
- сердечная недостаточность;
- легочная эмболия;
- лекарства (транквилизаторы, диуретики и т.д.);
- бедный питательный рацион;
- слабость дыхательной мускулатуры (конечная стадия болезни).

### **Критерии тяжелого обострения:**

- одышка в покое;
- повышение температуры тела;
- частота дыхания больше 25 в мин.;
- частота пульса больше 110 в мин.;
- цианоз;
- участие вспомогательных мышц при дыхании;
- апатия;
- дезориентация, кома;
- $ОФВ_1 < 1$  л;
- $PaO_2 < 60$  мм рт.ст.;
- $SaO_2 < 90\%$ ;
- $PaCO_2 > 45$  мм рт.ст.;
- рентгенологические признаки: сгущение рисунка, перибронхиальная инфильтрация.

### **Оценка тяжести хронического бронхита (Европейский консенсус).**

В зависимости от  $ОФВ_1$  выделяют легкую, среднюю и тяжелую степень тяжести ХОБ. При 1-й степени тяжести  $ОФВ_1$  не превышает 70% от должной величины, при 2-й - составляет 50-69% и при 3-й - ниже 50%.

### **Оценка тяжести хронического бронхита**

<b>Степень тяжести ХОБ</b>	<b><math>ОФВ_1\%</math></b>
1 (легкая)	$\geq 70$
2 (средняя)	50 - 69
3 (тяжелая)	$< 50$

## Классификация

Единой общепринятой классификации ХБ нет. Ниже представлена рабочая классификация ХБ (по В.К.Милькамановичу, 1999):

1. По особенностям функциональной характеристики, обусловленной уровнем поражения:

1.1. Необструктивный (отсутствуют жалобы на одышку и затруднение дыхания - бронхит без одышки; спирографическое исследование не выявляет нарушений вентиляции легких), или ХБ с изолированным поражением крупных бронхов (проксимальный бронхит). Это функционально относительно стабильный ХБ, который характеризуется отсутствием каких-либо клинически значимых нарушений функции системы дыхания в течение многих (даже десятков) лет.

1.2. Обструктивный бронхит с одышкой - главной жалобой является упорная одышка; спирографическое исследование подтверждает стойкую бронхиальную обструкцию на разных уровнях или ХБ, с преимущественным поражением мелких бронхов (дистальный бронхит). Это функционально нестабильный ХБ, который характеризуется прогрессирующими нарушениями бронхиальной проходимости, развитием легочной гипертензии и легочного сердца.

2. По характеру воспалительного процесса:

2.1. Простой (катаральный, или поверхностный).

2.2. Гнойный.

3. По клинической форме, которая складывается главным образом из имеющихся у больного функциональных нарушений и характера воспалительного процесса:

3.1. Неосложненный ХБ.

3.1.1. Хронический простой (необструктивный бронхит протекает с выделением слизистой мокроты, вентиляционных нарушений нет).

3.2. Осложненный ХБ.

3.2.1. Хронический простой (необструктивный) бронхит (протекает с постоянным или периодическим выделением гнойной мокроты, вентиляционных нарушений нет).

3.2.2. Хронический обструктивный бронхит (протекает с выделением слизистой мокроты и стойкими обструктивными нарушениями вентиляции).

3.2.3. Хронический гнойно-обструктивный бронхит (протекает с выделением гнойной мокроты и стойкими обструктивными нарушениями вентиляции).

3.3. Особые формы ХБ:

3.3.1. Геморрагический ХБ.

3.3.2. Фибринозный ХБ (отложение в просвете бронхов фибрина и слизи в виде слепка бронха; больной при кашле отхаркивает фибриновые муляжи бронхиального дерева, содержащие иногда кровь).

4. По характеру и тяжести течения:

4.1. Латентное (малосимптомное).

4.2. Легкое (с редкими обострениями - 1 раз в несколько лет).

4.3. Средней тяжести (с частыми обострениями - 1-3 раза в год).

4.4. Тяжелое (непрерывно рецидивирующее, обострения чаще 3 раза в год).

5. По фазе или периоду течения болезни и степени активности воспалительного процесса:

5.1. Обострение - минимальная, умеренная, высокая степень активности.

5.2. Ремиссия.

6. По осложнениям:

6.1. Эмфизема легких.

6.2. Кровохарканье.

6.3. Дыхательная недостаточность (острая, хроническая или острая на фоне хронической; I степени, при обструктивных нарушениях без артериальной гипоксемии; II степени, при умеренной артериальной гипоксемии; III степени, при выраженной артериальной гипоксемии или гиперкапнии).

6.4. Вторичная легочная гипертензия (транзиторная стадия, стабильная стадия без недостаточности кровообращения; стабильная стадия с недостаточностью кровообращения).

К осложнениям ХБ ряд исследователей относят пневмонии, ателектазы, ТЭЛА.

### **Дифференциальная диагностика ХБ**

В процессе диагностики ХОБ необходимо с помощью клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования исключить ряд заболеваний и патологических состояний, которые сопровождаются одышкой, кашлем и отделением мокроты. К ним относятся:

- бронхиальная астма,
- бронхопульмональный аспергиллез,
- рак легкого,
- механическая обтурация бронхов инородным телом.
- туберкулез органов дыхания,
- массивный пневмосклероз и цирроз,
- поликистоз легких,
- обширный выпот в плевральной полости,
- спонтанный пневмоторакс.

### **Дифференциальный диагноз бронхиальной астмы и хронического бронхита**

1. У больных ХБ одышка и затруднение дыхания не имеют приступообразного характера, сохраняются постоянно или усиливаются при физической нагрузке, сопровождаются кашлем с выделением мокроты.

2. Для бронхиальной астмы типичны ограниченные по времени приступы удушья с выделением мокроты в конце приступа.

3. У больных хроническим обструктивным бронхитом, как правило, отсутствует выраженная эозинофилия крови и мокроты. Кожные пробы с бактериальными и прочими аллергенами у них обычно отрицательные.

4. Суточный разброс пиковой скорости выдоха отличается менее чем на 15 %.

5. Для БА, в отличие от ХОБ, свойственна выраженная вариабельность показателей ФВД. В крови при БА обнаруживается повышенное содержание IgE .

При длительном течении БА и формировании необратимой обструкции бронхов дифференциальная диагностика между ХОБ и БА крайне затруднительна.

Особенно труден дифференциальный диагноз у пожилых, когда БА сочетается с хроническим бронхитом.

## Дифференциально-диагностические критерии ХОБ и БА

Признаки	ХОБ	БА
Одышка	Постоянная, без резких колебаний	Пароксизмы
Кашель	Постоянный, разной интенсивности	Приступообразный во время обострения
Температура	Характерна	Нехарактерна
Обратимость бронхиальной обструкции	Частичная	Выраженная
Эозинофилия крови, мокроты	Не характерна	Характерна
Недостаточность $\alpha_1$ -антитрипсина	Часто	Нет
Легочное сердце	Часто	Нет
Прогрессирование	Постоянное	Эпизодическое
Кожные пробы	Отрицательны	Положительны к различным антигенам
Курение, как причинный фактор	Основная причина	Редко
Гиперреактивность бронхов	Отсутствует или слабая	Снижена или умеренная
Обструкция бронхов	Необратимая или мало обратимая	Обратимая
Антитела в крови	Нет или к вирусам, бактериям	Имеются IgE или IgG к инфекционным антигенам

**Дифференциальный диагноз хронического бронхита и туберкулеза легких** основан на наличии или отсутствии признаков туберкулезной интоксикации, микобактерий туберкулеза в мокроте, данных рентгенологического и бронхоскопического исследования, туберкулиновых проб.

**Дифференциальный диагноз хронического бронхита и рака легкого на фоне хронического бронхита.** Надсадный кашель, кровохарканье, боль в грудной клетке являются признаками, подозрительными и отношении опухоли, требуют срочного рентгенологического и бронхологического обследования больного; наиболее информативны при этом томография и бронхография. Необходимо цитологическое исследование мокроты и содержимого бронхов на атипичные клетки.

**Отличия тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии от обострений ХБ.** Подозрение на тромбоэмболию мелких ветвей легочной артерии может возникнуть в тех случаях, если у пациента отмечаются приступы удушья с одновременной реакцией плевры и возникновением пневмонии.

Традиционные методы исследования (рентгенография легких, газовый анализ артериальной крови, вентилиционно-перфузионное сканирование) при мелких тромбоэмболиях малоинформативны в дифференциальной диагностике (B. Lesser и соавт., 1992), даже ангиография малочувствительна при наличии мелких эмболов и опасна при тяжелой дыхательной недостаточности.



## Лечение ХБ

**Лечебная тактика должна быть направлена на:**

- снижение темпов прогрессирования диффузного воспалительного процесса в бронхах, ведущего к нарастающей дыхательной недостаточности;
- уменьшение частоты обострений;
- достижение оптимальной функции внешнего дыхания;
- устранение гипоксии;
- повышение толерантности к физической нагрузке;
- устранение факторов риска;
- повышение функциональных возможностей дыхательных мышц.

**Цель лечения ХОБ:**

1. Снижение темпов прогрессирования диффузного повреждения бронхов, нарастания дыхательной недостаточности.
2. Снижение частоты обострений, удлинение ремиссий.
3. Повышение толерантности к физической нагрузке и улучшение качества жизни.

Участие пациента в лечебном процессе является одним из главных условий эффективности лечения ХОБ. Необходимо:

- информировать пациента о причинах заболевания,
- о характере течения заболевания,
- о целях лечебных мероприятий,
- составлять индивидуальные программы лечения, информировать пациента о необходимости их выполнения,
- обучать пациента основным принципам самоконтроля.

**Обязательные условия лечебных мероприятий:**

1. Прекращение курения.
2. Прекращение действия других раздражителей.

Следует отметить, что выполнение этих условий не прекращает прогрессирование заболевания.

## **Базисная терапия больных ХОБ**

Включает антихолинергические средства,  $\beta_2$ -агонисты, метилксантины.

### *1. Антихолинэстеразные препараты.*

Наиболее известный препарат - ипратропиума бромид (атровент). Ипратропиума бромид в связи со стимуляцией мускариновых рецепторов снижает продукцию бронхиального секрета, постепенно уменьшая кашель и склонность к бронхоспастическим реакциям. Мало всасывается через слизистую оболочку бронхов. Действие начинается медленно, через 30-90 минут, продолжается до 4-8 часов. Доза - 3-4 вдоха (ингаляции) 3-4 раза в день. Это основной базисный препарат в терапевтических программах по лечению ХОБ.

В связи с медленным развитием эффекта препарат не используется для купирования приступов удушья. Препарат эффективен и при длительном применении.

### *2. $\beta_2$ -агонисты.*

Препараты этой группы весьма эффективно купируют бронхоспазм (хотя и менее активны, чем при бронхиальной астме).

Механизм действия  $\beta_2$ -агонистов опосредуется через повышение внутриклеточного цАМФ, что ведет к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов и повышению бронхиальной проходимости.

$\beta_2$ -агонисты стимулируют мукоцилиарный транспорт за счет увеличения частоты биения ресничек клеток эпителия.

Оказывают выраженное воздействие на сердечно-сосудистую систему улучшают систолическую функцию миокарда, снижают сосудистое сопротивление в большом и малом круге кровообращения, снижают постнагрузку миокарда.

$\beta_2$ -агонисты повышают силу и выносливость респираторных мышц, уменьшают проявления утомления диафрагмы.

Предпочтительнее принимать препараты в виде ингаляций. Назначаются при неэффективности ипратропиума бромид.

Наиболее часто используемые средства:

1) беротек (фенотерол), выпускается во флаконах по 300 доз по 100 или 200 мкг в каждом аэрозоле.

2) сальбутамол – аэрозольный ингалятор, рассчитанный на 200 или 400 доз по 100 мкг в каждой; 1 таблетка сальбутамола содержит 2 или 4 мг препарата (максимальная суточная доза – 8 мг) и не имеет преимуществ перед аэрозольными формами.

Действие их начинается быстро, через 10-30 минут и продолжается до 4-5 часов.

Возможно применение комбинированных средств, в состав которых входит  $\beta_2$ -агонисты и антихолинергические препараты. К таким средствам относятся:

комбинент - 20 мкг ипратропиума бромид (атровент) + 120 мкг сальбутамола сульфата; каждый дозированный аэрозольный ингалятор содержит 300 доз;

беродуал - 20 мкг ипратропиума бромид (атровент) + 50 мкг фенотерола (беротек); в дозированном аэрозольном ингаляторе содержится 300 доз;

беродуал-форте - 40 мкг ипратропиума бромид + 100 мкг фенотерола; ипратропиума бромид + формотерол.

### 3. Метилксантины.

Препараты этой группы обеспечивают бронходилатацию, и способны уменьшать утомление дыхательных мышц. Точный механизм действия до сих пор полностью не изучен. Одним из эффектов является неселективная ингибция фосфодиэстеразы с последующим повышением внутри клеток цАМФ и расслаблению гладкой мускулатуры. Эффекты метилксантинов опосредуется также неспецифическим антагонизмом к адеинозиновым рецепторам. Кроме этого теофиллин увеличивает силу дыхательной мускулатуры.

Обнаружены иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства препарата. Теофиллин в небольших дозах оказывает влияние на активацию и перераспределение лимфоцитов, снижает число активированных эозинофилов и их дегрануляцию в дыхательных путях, снижает высвобождения цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-5, фактора некроза опухоли  $\alpha$  – TNF- $\alpha$  (M. Gienbycz и соавт., 1995; Endres S. и соавт., 1991; P. Seldon и соавт., 1995).

Теофиллин дает выраженный гемодинамический эффект – повышает сердечный выброс, снижает легочное сосудистое сопротивление, улучшает перфузию легких.

Препарат повышает мукоцилиарный клиренс, снижает пропотевание плазмы в дыхательные пути.

Теофиллин - бронходилатирующий эффект слабее, чем у антихолинергических средств и  $\beta_2$ -агонистов.

#### 4. Препараты для восстановления нормального клиренса мокроты.

Для этого используются муколитики, содержащие вещества разрушающие мукопротенины; мукорегуляторы - уменьшающие вязкость мокроты путем нарушения синтеза сиаломуцинов.

Препараты: амброксол, ацетилцистеин.

В настоящее время считается недопустимым применение протеолитических ферментов.

#### 5. Глюкокортикостероиды.

ГКС тормозят синтез и высвобождение гистамина, серотонина и других медиаторов, блокируют каскад метаболизма арахидоновой кислоты. За счет снижения хемотаксиса в очаге воспаления уменьшается количество клеток воспаления, снижается секреция слизи в бронхах и сосудистая проницаемость. Успешное использование глюкокортикостероидов при ХОБ связано также с их влиянием на  $\beta$ -адренергические рецепторы.

Перед их назначением проводится тест на обратимость бронхиальной обструкции. Если прирост ОФВ<sub>1</sub> у больного составляет 20% и более - лечение может проводиться ингаляционными ГКС. Если обратимость обструкции невысокая - 10-15%, то кортикостероиды назначаются перорально в дозах 0,5-1 мг/кг массы тела на 2-3 недели. Более рационально применение ингаляционных форм глюкокортикоидов (флунисолид, флютиказон, будесонид).

Если при этом наблюдается восстановление легочной функции, то больного можно перевести на ингаляционные кортикостероиды. Если же функция легких не восстанавливается, то рекомендуется длительная терапия ГКС перорально до достижения положительных сдвигов в показателях ОФВ<sub>1</sub>, после чего дозу препаратов можно снизить путем назначения ингаляционных форм.

Определенные перспективы в лечении ХОБЛ связаны с применением препарата фенспирида (эрспал, фирма «Servier»), оказывающего, согласно результатам многочисленных экспериментальных исследований, многофакторное воздействие на различные звенья воспаления в дыхательных путях. Фенспирид является активным антагонистом H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов и  $\alpha_1$ -адренорецепторов, оказывая спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру бронхов и уменьшая секрецию вязкой слизи. Он вмешивается в метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшая активность фосфолипазы A<sub>2</sub> и тормозя образование лейкотриенов и простагландинов, оказывающих бронхообструктивный и провоспалительный эффект. Фенспирид уменьшает миграцию клеток воспаления в очаг, являясь ингибитором одного из важнейших провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли  $\alpha$ .

### Ступенчатый подход к фармакотерапии ХОБ

В лечении больных ХОБ необходимо использовать ступенчатый подход к назначению лекарственных препаратов:

- первым шагом в лечении является назначение ингаляционных антихолинергических препаратов;
- $\beta_2$ -агонисты подключают к базисной терапии при недостаточном эффекте антихолинергиков;
- при недостаточном эффекте антихолинергиков и  $\beta_2$ -агонистов дополнительно назначаются пролонгированные теофиллины;
- при отсутствии улучшения показателей дыхательной функции и нарастании дыхательной недостаточности необходимы системные ГКС. После улучшения функции

внешнего дыхания показан переход на ингаляционные формы ГКС с последующей их отменой и возвращением к базисной терапии.

При ХОБ легкой степени назначаются М-холинолитические препараты (ипратропиума бромид) в ингаляциях на длительный период.

Средняя степень тяжести ХОБ, как правило, требует сочетанного применения ингаляционных холинолитиков и  $\beta_2$ -агонистов. Включение в лечебную программу  $\beta_2$ -агонистов обусловлено тем, что при прогрессировании процесса нарастает бронхообструктивный синдром и для быстрого улучшения дренажной функции бронхов действие  $\beta_2$ -агонистов незаменимо. В этих случаях рационально использовать готовые комбинированные формы ипратропиума бромида с фенотеролом или сальбутамолом, т.к. это безопаснее (снижение дозы  $\beta_2$ -агониста в два раза), удобнее и дешевле для больного. У пожилых и ослабленных больных, а также при обострении ХОБ, хороший эффект достигается введением ипратропиума бромида (250-500 мг) и (или)  $\beta_2$ -агониста (2,5-10 мг) с помощью небулайзера.

При недостаточной эффективности бронхолитическое действие усиливают пролонгированным теофилином.

При ХОБ тяжелой степени программа лечения включает назначение М-холинолитиков,  $\beta_2$ -агонистов, теофилинов пролонгированного действия и глюкокортикоидов (системных или ингаляционных, у ряда больных их комбинации). ГКС назначаются больным с длительной тяжелой бронхиальной обструкцией, обуславливающей потерю трудоспособности несмотря на прекращение курения и оптимальную бронхолитическую терапию.

### **Бронхолитическая терапия больных с хроническим обструктивным бронхитом с применением небулайзера**

Современные портативные струйные небулайзеры позволяют получить аэрозольные частицы с диаметром 1-5 микрон, которые способны достигать дистальных отделов дыхательных путей и альвеол. Преимуществом небулайзерной терапии являются отсутствие необходимости в координации дыхания и поступления аэрозоля, возможность использования высоких доз лекарственных препаратов непрерывная подача лекарств с помощью специального компрессора, быстрая доставка лекарственного препарата, отсутствие фреона, усиливающего бронхиальную реактивность.

Для терапии небулайзером применяются холинолитики (ипратропиума бромид),  $\beta_2$ -агонисты (сальбутамол, фенотерол, тербуталин) или их комбинации. Могут применяться и мукорегуляторы, такие, как лазолван (1 мл раствора лазолвана содержащий 7,5 мг амброксола гидрохлорида), который используется в одном небулайзере с раствором бронхолитика.

Доза наиболее часто применяемого симпатомиметика сальбутамола при использовании небулайзеров составляет 2,5- 5 мг (1-2 ампулы). Дозы и продолжительность действия основных симпатомиметиков представлены в таблице.

### Ингаляционные симпатомиметики

Препарат	Доза, мг		Длительность, ч
	дозированный ингалятор	небулайзер	
Сальбутамол (альбутерол)	0,1	2,5 – 5	4 – 6
Метапротеренол (алупент)	0,65	10 – 15	1 – 3
Тербуталин (бриканил)	0,2	0,25 – 0,5	3 – 6
Фенотерол (беротек)	0,2	1 – 2	4 – 6
Битолтерол (торналат)	0,37	0,5 – 2	5 – 8
Пирбутерол (максаир)	0,2	–	3 – 6

#### Антибактериальная терапия

Назначается при:

1. Наличии интоксикации.
2. Гнойной мокроте.
3. Нейтрофильном лейкоцитозе.

При ХБ антибиотики следует подбирать с учетом чувствительности микрофлоры и клинической эффективности.

Препаратами выбора являются:

Амоксициллин-клавуланат, цефалоспорины второго поколения и фторхинолоны. Во вторую очередь могут применяться макролиды и квинолоны.

Обычный курс 7-14 дней. При тяжелых обострениях длительность терапии значительно больше и определяется индивидуально.

При тяжелых обострениях показаны цефалоспорины II (цефуроксим) или III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), назначение препаратов с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин, типарциллин, тазобактам, цифтазидим, цефепим).

При выборе антибиотиков необходимо учитывать возраст пациента, выраженность синдрома бронхиальной обструкции, частоту обострений, наличие сопутствующих заболеваний, применение других лекарственных средств, прежде всего глюкокортикоидов.

**Выбор антимикробных препаратов при обострении хронического бронхита**  
(Л.С. Страчунский и др., 2002)

Особенности нозологической формы	Основной возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Усиление одышки, увеличение объема и гнотности мокроты. Возраст до 65 лет, умеренная бронхообструкция (ОФВ1 $\geq$ 50%), без сопутствующих заболеваний, редкие обострения (менее 4 раз в год)	<i>H.influenzae</i> <i>S.pneumoniae</i> <i>M.catarrhalis</i>	<u>Амоксициллин</u> <u>Доксициклин</u>	<u>Амоксициллин/клавуланат</u> <u>Азитромицин</u> <u>Кларитромицин</u> <u>Левифлоксацин</u> <u>Моксифлоксацин</u>
Усиление одышки, увеличение объема и гнотности мокроты. Возраст 65 лет и старше и/или выраженная бронхообструкция (ОФВ1 < 50%), частые обострения (от 4 раз в год), сопутствующие заболевания, истощение, длительная терапия глюкокортикоидами, продолжительность заболевания более 10 лет	<i>H.influenzae</i> (возрастает удельный вес $\beta$ -лактамазопозитивных штаммов) <i>S.pneumoniae</i> <i>M.catarrhalis</i>  Иногда <i>Enterobacteriaceae</i>	<u>Амоксициллин/клавуланат</u> <u>Левифлоксацин</u> <u>Моксифлоксацин</u>	
Постоянное отделение гнотной мокроты, частые обострения	<i>H.influenzae</i> <i>S.pneumoniae</i> <i>M.catarrhalis</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>P.aeruginosa</i>	<u>Цифрофлоксацин</u>	Антисегнетные $\beta$ -лактамы <u>Азтреонам</u>

При тяжелых обострениях заболевания антибиотики должны назначаться внутривенно и только после стабилизации состояния больного возможен переход на пероральные формы. Обычно длительность антибиотикотерапии составляет 8 – 12 дней. При тяжелом обострении и несвоевременно начатом лечении требуется более длительное назначение антибактериальной терапии. В этом случае сроки часто определяются индивидуально.

### **Лечение сульфаниламидными препаратами**

Сульфаниламидные препараты обладают достаточным антибактериальным эффектом и относительно редко вызывают аллергические реакции. Назначают при легких и средней тяжести обострениях хронического бронхита.

Методика лечения:

1). Уточнить переносимость сульфаниламидных препаратов по данным анамнеза. Оценить переносимость новокаина, анестезина, новокаинамида, так как у этих средств перекрестная аллергия с сульфаниламидными препаратами.

2). Провести сублингвальную пробу с 1/4 таблетки препарата.

3). Принять препарат и запить его щелочным раствором (молоко, 4-2% раствор гидрокарбоната).

4). Применять натошак за 30-40 минут до еды.

5). Не допускать перерывов в лечении.

Основные препараты: бисептол, сульфатон, сульфадиметоксин, сульфамонометоксин и др.

### **Индивидуализация терапии ХБ при различных вариантах кашля**

1. При сильном сухом кашле применяют противокашлевые средства: кодеин, дионин, текодин и др. Предпочтение следует отдавать ненаркотическим средствам.

2. При кашле с отделением мокроты необходимо применять средства, уменьшающие кашель, но не снижающие выделение мокроты.

Следует иметь в виду, что кашель, обеспечивающий эффективный дренаж бронхов следует усиливать. Для этого применяют отхаркивающие средства: термопсис, терпингидрат, бронхолитические средства (зуфиллин, теофиллин).

3. При высокой вязкости мокроты применяют ацетицистеин (мукозальвин).

4. При высокой способности мокроты к адгезии следует применять препараты, стимулирующие образование сурфактанта: бромгексин (бисольвон), лазолван (амброксол). Проводится адекватная гидротерапия (щелочные минеральные воды, эфирные масла и щелочные ингаляции).

5. При снижении мукоцилиарного транспорта применяют производные теофиллина и бета-2-симпатомиметики (теолонг, теопек, синекод, интусин) и другие.

### **Отхаркивающие препараты**

На сегодняшний день не существует убедительных доказательств эффективности муколитических или мукоурегулирующих препаратов в период обострения ХОЗЛ (N. Gross 1990). Однако большинство исследователей указывают на рациональность их применения.

#### **Муколитики**

Аминокислоты с SH-группой. Разрывают дисульфидные связи мокроты.

Ацетицистеин (мукозальвин, мукомист). Муколитическое действие, связано с деполимеризацией межмолекулярных дисульфидных связей гликопротеинов мокроты. N-ацетицистеин обладает выраженными антиоксидантными свойствами, так как является предшественником глутатиона - одного из наиболее важных компонентов антиоксидантной защиты организма (I. Ziment, 1986). Ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  (P. Redondo, 1996). Назначается в дозе 600 – 1200 мг/сут в виде таблеток или порошков, вводится при помощи небулайзера в дозе 300 – 400 мг 2 раза в сутки. Может провоцировать бронхоспазм.

Карбоцистеин (мукодин). По механизму действия близок к ацетицистеину. Применяется внутрь по 1 чайной ложке 3 раза в день. Капсулы по 0,375 г, по 3-6 капсул в сутки.

### **Препараты резорбтивного действия (малоэффективны по сравнению с бромгексином)**

Калия йодид 3% раствор. Применяют по 1 столовой ложке 5-6 раз в день.

Натрия йодид 10% раствор. Вводят внутривенно по 10 мл в сутки.

Трава чабреца 15 г на 200 мл.

Пертуссин: экстракт чабреца, калия бромид.

Терпингидрат таб. 0,25, по 2 таблетки 4-5 раз в день.

Плоды аниса 10 г на 200 мл воды.

Настойка эвкалипта 10-20 капель 4-6 раз в день.

## **Рефлекторно действующие отхаркивающие препараты**

Настой травы термопсиса 0,6 г на 200 мл воды (взрослому).

Настой корня ипекакуаны 0,6 г на 200 мл воды.

Отвар корня истода 20 г на 200 мл воды.

Настой корня синюхи 6-8 г на 200 мл воды.

Корень солодки 6 г на 200 мл воды.

Глицерам - препарат из корня солодки. Таблетки по 0,05 г.

Корень алтея 8 г на 200 мл воды.

Мукалтин - смесь полисахаридов из травы алтея. По 3 таб. 4-6 раз в день.

Ликорин - таб. 0,0002 г 1-2 таб. 4 раза в день.

Настой листьев подорожника.

Отвар корня девясила.

## **Мукорегуляторы - влияющие на продукцию сурфактанта**

Бромгексин. таблетки по 8 мг 3 раза в день. Для ингаляции 2 мл разводят в дистиллированной воде.

Амброксол (лазолван). Кроме влияния на продукцию слизи в дыхательных путях, амброксол также обладает противовоспалительными и антиоксидантными свойствами (K. Winsel, 1992), но наибольшим его достоинством является стимулирующее действие на альвеолоциты 2-го типа, что приводит к повышению образования сурфактанта. Назначают внутрь по 30 мг. Активный метаболит бромгексина. Действует активнее и быстрее.

Лазолван-ретард таблетки по 75 мг.

Применение протеолитических ферментов в лечении больных хроническим бронхитом в настоящее время недопустимо.

## **Препараты магния**

Магний является блокатором кальциевых каналов в клетках гладкой мускулатуры дыхательных путей, уменьшает высвобождение ацетилхолина в нейромусcularных сигналах, а при гипомagneмнии способен повышать силу дыхательной мускулатуры.

При обострении обструктивных заболеваний легких назначение препаратов магния (в основном применяется сульфат магния) может использоваться как дополнение к другим бронхолитикам и позволяет усилить их эффект.

Назначают обычно внутривенно в дозе 1,2 – 3 г в первые 20 – 30 мин, затем вводится медленно капельно до 7,2 – 12 г в сутки.

**Дезинтоксикационная терапия:** гемодез (нежелательно при бронхоспастических реакциях), реополиглюкин, натрия хлорид, раствор Рингера, глюкоза, обильное щелочное питье.

**Коррекция нарушений микроциркуляции.** Для этой цели применяют аспирин, курантил, гепарин. При наличии эритроцитоза, повышении гематокрита, возможно кровопускание, выполнение эритроцитоза. Рационально и выполнение гемосорбции для удаления избытка фибриногена.

**Коррекция легочной гипертензии.** Применяют коринфар, эуфиллин, нитросорбид, молсидомин.



### **Иммуномодулирующая терапия**

**Декарис (левамизол).** Усиливает функцию Т-супрессоров и Т-хелперов, фагоцитоз. Назначают 100-150 мг в день в течение 2-3 дней.

**Т-активин.** Усиливает функцию Т-лимфоцитов, фагоцитоз, продукцию интерферона, стимулирует функцию Т-хелперов. Назначают по 100 мкг подкожно 1 раз в сутки. Курс 3-4 дня.

**Тималин.** Назначают 10-20 мг внутримышечно, подкожно 5-7 дней.

**Диуцифон.** Увеличивает активность Т-хелперов и Т-супрессоров. Таблетки по 0,1 г 3 раза в сутки. Курс 5 дней.

С целью коррекции нарушений содержания в крови иммуноглобулинов применяют свежемороженную плазму, внутримышечное введение иммуноглобулина.

### **Лечение правожелудочковой недостаточности**

Применяют ингибиторы АПФ, диуретики, антагонисты кальция. Сердечные гликозиды, как правило, малоэффективны и часто вызывают нарушения ритма сердца. Они наиболее показаны при тахиформе мерцательной аритмии.

Среди инотропных средств приоритет принадлежит строфантину и коргликону. Препараты наперстянки обладают вазоконстрикторным влиянием, что ограничивает их использование при хроническом легочном сердце.

### **Лечение обострения в амбулаторных условиях**

- увеличивающиеся дозы антихолинэргических средств или/и  $\beta_2$ -агонисты;
- улучшение клиренса секрета (муколитики и физиотерапия);
- увеличение приема жидкости;
- исключение седативных препаратов;
- при инфекции - антибиотики.

### **Немедикаментозное лечение**

**Диета.** В связи с гипоальбуминемией, вызванной потерей белка с мокротой и снижением всасывания жиров и углеводов в кишечнике, необходима высококалорийная пища, достаточное количество витаминов. В отдельных случаях возникает необходимость в/в введения белковых гидролизатов или плазмы. Витаминизация достигается путем включения в рацион овощей, фруктов и поливитаминных препаратов.

### **Методы мобилизации и удаления мокроты – «кашлевая техника»**

Обычно применяют два приема. Форсированная экспираторная техника ("huff coughing") состоит из одного-двух форсированных выдохов от исходно низких легочных объемов (меньше функциональной остаточной емкости), что исключает динамический коллапс дыхательных путей, бронхоконстрикцию и утомление больного.

"Контролируемый кашель" - выполняется медленный глубокий вдох, задержка дыхания на несколько секунд и последующих двух-трех кашлевых толчков.

Эти методы наиболее рациональны у пациентов с "неэффективным" кашлем и являются в ряде стран стандартной терапией больных ХОЗЛ.

Кроме этих методов может применяться постуральный дренаж, перкуссионный и вибрационный массаж. Наиболее рационально применение их у пациентов с продукцией мокроты более 25 мл в сутки, наличии ателектазов в связи с формированием слизистых пробок в бронхах (K. Slitter и соавт., 1990).

### **Эндобронхиальная санация**

Метод заключается в введении лекарственных веществ в трахею или бронхи. Наиболее эффективен при гнойной вязкой мокроте. Он противопоказан при выраженной дыхательной недостаточности и эмфиземе.

1). Наиболее просто выполняется с помощью гортанного шприца в виде бронхиальных заливок. Состав бронхиальных заливок:

Фурагин 3,0, новокаин 2,0, димедрол 1,0, новодрин 1,0, эуфиллин 3,0.

Фурагин 3,0, эуфиллин 2,0, новодрин 0,3.

Фурагин 3,0, эуфиллин 2,0, новодрин 1,0, платифиллин 1,0

Фурагин, эуфиллин

Фурагин 8,0, аскорбиновая кислота 2,0, эуфиллин 2,0.

В положении сидя больному за корень языка на вдохе вводят 3-5 мл изотонического раствора натрия хлорида или слабого раствора фурациллина. Всего до 30-50 мл. После этого следует откашливать мокроту. Затем возможно введение лекарственных средств.

2). Методика с носовым катетером.

С помощью новокаина, дикаина, тримекана анестезируют слизистую оболочку носа, глотки и гортани. Катетер смазывают маслом и проводят неглубоко в трахею на вдохе. Вводят порциями по 3-5 мл подогретый раствор фурациллина (всего 50-150 мл). Раствор и мокрота откашливаются.

3). Эндобронхиальная санация при бронхоскопии.

Особенности этой процедуры в том, что возможна аспирация содержимого бронхов (в том числе долевых и сегментарных), после чего проводится промывание бронхов теплым физиологическим раствором.

### **Оксигенотерапия**

Назначают при гипоксии, тяжелой легочной и сердечной недостаточности. Показанием служит снижение  $раО_2$  до 50-60 мм рт.ст. и гиперкапния более 50 мм рт.ст. Применяют носовые катетеры, маски, кислородные палатки. Длительность кислородотерапии может быть 15 и более часов в сутки. Многим пациентам требуется кислородотерапия на протяжении не менее 3 - 4 нед, так как период разрешения дыхательной недостаточности может быть длительным.

Оксигенотерапия при дыхательной недостаточности приводит к снижению легочно-сосудистого сопротивления, давления в легочной артерии, работы сердца, уменьшению симптоматического эритроцитоза, улучшению реологических свойств крови. Длительные ингаляции кислорода позволяют достичь редукции анатомических изменений сосудов малого круга.

**Аэрозольтерапия.** Особенно эффективны ультразвуковые аппараты, создающие однородные и плотные аэрозоли с оптимальным размером частиц.

### **Физиотерапия**

Солюкс на грудную клетку. Ультрафиолетовое облучение грудной клетки. Ультразвук. Индуктотермия. УВЧ. Электрофорез йода. Хвойные и соляные ванны.

### **Лечебная гимнастика**

Проводится индивидуально с учетом характера заболевания, состояния дренажной функции бронхов и осложнений. Цель ее тренировка дыхательной мускулатуры,

обеспечение усиления отхождения мокроты, повышение резистентности организма. Противопоказана только при острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности.

### **Массаж**

Особенности массажа при ХБ заключаются в более длительном применении вибрации, что улучшает бронхиальный дренаж.

### **Хирургическое лечение хронической обструктивной болезни легких**

Одним из направлений лечения больных с хронической обструктивной болезнью легких 3 стадии является хирургическое уменьшение объема легких. Это достигается резекцией 20-30% легких. При этом почти у 75% отмечается улучшение самочувствия, уменьшение одышки, повышение толерантности к физической нагрузке. Кроме этого, удается достичь улучшения качества жизни, увеличение ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, снижение гипоксии (В.Перепечен и др., 2002).

### **Показания к госпитализации больных ХБ**

1. Обострение заболевания с нарастанием дыхательной недостаточности, несмотря на активное лечение в амбулаторных условиях.
2. Развитие осложнений: дыхательной недостаточности, пневмонии, спонтанного пневмоторакса, нарастание сердечной недостаточности.
3. Необходимость диагностических мероприятий (бронхоскопии, для ряда регионов томографии и др.).
4. Необходимость хирургического вмешательства по поводу других заболеваний.
5. Декомпенсация сопутствующих заболеваний, ухудшающих функцию легких.

### **Профилактика ХБ**

1. Основой профилактики ХБ является предотвращение или ослабление действия факторов, способствующих развитию заболевания (загрязнения атмосферы, действия вредных газов и аэрозолей на производстве, курения и т.д.).

2. Следующее звено профилактики - ранняя диагностика острого бронхита и эффективное лечение.

3. Важным элементом профилактики является лечение заболеваний носоглотки, ротовой полости, восстановление носового дыхания.

4. Необходимо проводить мероприятия по профилактике вирусных респираторных заболеваний.

5. Для профилактики обострений ХОБ целесообразно использовать иммуностимулирующие средства:

- бронхомунал (капсулы по 3,5 и 7 мг однократно, в течение месяца, с последующими повторными курсами);
- рибомунил (таблетка содержит 0,25 мг рибосом и мембранных протеогликанов *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*; назначение – по 3 таблетки ежедневно однократно, 4 дня в неделю на протяжении месяца; далее – 4 дня в месяц до полугода);
- пневмококковую вакцину, IRS-19 (дозированный назальный аэрозоль емкостью 20 мл на 60 доз – до 5 раз ежедневно при обострении; в целях профилактики – 2 дозы в сутки в течение 2 недель);
- вакцинация против гриппа.

### **Препараты, назначение которых нерационально при хроническом обструктивном бронхите**

При лечении больных хроническим обструктивным бронхитом следует избегать назначения бета-блокаторов (в том числе кардиоселективных) из-за ухудшения проходимости бронхов вплоть до острой бронхоспастической реакции; снотворных и седативных средств – из-за нарушения функции дыхательных мышц и дренирования дыхательных путей; диуретиков и  $H_2$ -блокаторов – из-за возрастания вязкости мокроты.

### **Мероприятия, которые необходимо выполнять в амбулаторных условиях для профилактики обострений:**

- своевременное лечение инфекций;
- разжижение и эвакуация мокроты;
- увеличение проходимости дыхательных путей;
- увеличение силы респираторных мышц.

### **Прогноз при ХБ**

Летальность больных с ХОЗЛ В Северной Америке стоит на 4-м месте среди всех причин летальности и этот показатель не имеет тенденции к снижению. В Европе ХОЗЛ, бронхиальная астма и пневмония стоят на 3-м месте среди основных причин летальности

У больных ХБ смертность составляет 66 % через 10 лет после появления одышки и 92 % через 20 лет. Прогностически неблагоприятные симптомы: похудание, легочная гипертензия, стойкая гиперкапния ( $Pa\ CO_2 > 45$  мм рт.ст.), стойкая гипоксемия ( $Pa\ O_2 < 55$  мм рт.ст.).

Прогноз в отношении трудоспособности определяется наличием и выраженностью дыхательной недостаточности и сердечно-сосудистой недостаточностью.

### **Основными причинами смерти больных с хроническим бронхитом являются:**

- Прогрессирующая дыхательная недостаточность в связи с воспалительным процессом. Пневмония на фоне тяжелой дыхательной недостаточности.
- Хроническая сердечная недостаточность.
- ТЭЛА.
- Спонтанный пневмоторакс.

## **БРОНХОЭКТАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ**

Патологический необратимый бронхолегочной процесс, характеризующийся образованием расширений преимущественно мелких и средних бронхов, с развитием в них периодически обостряющегося хронического гнойного воспаления.

Бронхоэктазы – сегментарное расширение просвета бронхов, обусловленное деструкцией, нарушениями нервно-мышечного тонуса их стенок, вследствие воспаления, дистрофии, склероза или гипоплазии структурных элементов бронхов, превышающее просвет бронха в два раза и более.

### **Распространенность**

Встречается с разной частотой в разных странах. В Европейской части 4-13 на 10000 населения. Среди всех хронических заболеваний верхних дыхательных путей бронхоэктатическая болезнь составляет около 7 %.

### **Этиология и патогенез**

Врожденные бронхоэктазы – редкая (6 %) патология, при которой нарушается развитие структуры легких, что ведет к расширению сформировавшихся бронхов.

Приобретенные бронхоэктазы возникают в результате:

- 1) нарушения строения бронхиальной стенки вследствие инфекции, вдыхания агрессивных химических веществ, иммунологических реакций и сосудистых аномалий, ухудшающих кровоснабжение бронхов;
- 2) механических изменений, обусловленных ателектазом или снижением объема паренхимы и ведущих к расширению бронхов и вторичной инфекции,
- 3) повреждения бронхиальной стенки бактериальными эндотоксинами, протеазами (например, эластаза нейтрофилов), супероксидными радикалами и комплексами антиген – антитело,
- 4) при всех заболеваниях, ведущих к развитию выраженного фиброза легких (саркоидоз, туберкулез и др.).

### **К возникновению бронхоэктазов обычно ведут:**

- пневмонии, особенно, осложняющие корь, коклюш или некоторые аденовирусные инфекции,
- некротизирующие инфекции в любом возрасте (возбудители: клебсиелла, стафилококки, вирусы гриппа, грибы, микобактерии и, вероятно, микоплазмы),
- бронхиальная обструкция любого происхождения (инородным телом, увеличением лимфатических узлов, слизистой пробкой или раком легкого),
- хронические склерозирующие заболевания легких (последствия аспирационной пневмонии, вдыхания агрессивных газов, кварцевой пыли, талька и др.),
- иммунодефицитные состояния,
- врожденные и/или наследственные аномалии, повышающие чувствительность организма к инфекции, нарушающие защитные механизмы дыхательной системы (муковисцидоз и др.),
- ателектаз и легочной склероз.

### **Бронхоэктазы могут быть обусловлены (по Medlar):**

- воспалительным процессом, включая бронхиальную стенку (постпневмонические, инфекционные);
- проксимальной обструкцией бронхов;
- ретракцией паренхимы легких без проксимальной обструкции (например, при ателектазах);
- врожденными пороками развития (в 6% случаев имеется генетически детерминированная слабость бронхиального дерева вследствие гипоплазии стенки бронха или одного из ее слоев; дефектов в защите бронха; недоразвития участка бронха или пропуска отдельных порядков ветвления бронха, что ведет к кистозному расширению сформировавшихся бронхов).

Бронхоэктазы могут быть и идиопатическими. При отсутствии клинических симптомов бронхоэктазов, их рентгенологических проявлений или, когда бронхоэктазы дают о себе знать редким кровохарканьем, можно говорить о “сухих” бронхоэктазах.

### **Бактериологические исследования:**

Микрофлора мокроты обычно смешанная и состоит из грамположительных и грамотрицательных бактерий. Источник инфекции обычно расположен в придаточных пазухах носа, ротовой полости. Бронхоэктатические полости, как правило, населены анаэробами. Наиболее часто выявляют клебсиеллу (41%), псевдомонас, протей, стрептококк.

### **По морфологическим признакам бронхоэктазы делят на:**

1. Ретенционные – развивающиеся вследствие снижения тонуса бронхов, гипоплазии мышц бронха.
2. Деструктивные – в связи с гнойным расплавлением стенок бронха с последующим развитием склероза, стенки бронха.
3. Ателектатические – развивающиеся в связи с формированием ателектазов.

### **Патологическая анатомия**

Наиболее часто бронхоэктазы локализуются в базальных сегментах нижней доли слева и справа, а также в средней доле и язычковых сегментах. В стенках бронхов отмечается картина хронического воспаления с перибронхиальным склерозом. В окружающей ткани легких выявляются, признаки эмфиземы.

### **Классификация**

Бронхоэктазию классифицируют по следующим показателям:

#### **I. По этиологии:**

1. Первичная, или бронхоэктатическая болезнь.
2. Вторичная, или симптоматическая (обусловлена длительным течением хронических заболеваний легких, записывают ее в их диагнозе, как осложнение).

#### **II. По клинической форме:**

1. Бронхитическая (похожа на клинику хронического бронхита), обычно легкой степени тяжести.
2. Типичная (классическая).

3. Сухая, или сухая кровотокающая (при отсутствии клинических признаков воспалительного процесса, время от времени возникающие кровохарканья или легочные кровотечения).

III. По фазе, или периоду, течения болезни и степени активности воспалительного процесса в легких:

1. Обострение - минимальная, умеренная, высокая степень активности.

2. Ремиссия.

IV. По характеру течения:

1. Медленное прогрессирующее.

2. Быстро прогрессирующее (указать частоту и длительность обострений).

V. По тяжести течения:

1. Легкая степень.

2. Выраженная степень.

3. Тяжелая степень (неосложненная).

4. Осложненная степень (указать вид осложнения) - 1) легочное: кровохарканье или легочное кровотечение, очаговая перифокальная пневмония, абсцесс или гангрена легких, бронхоэктатическая каверна, пневмо- и пиопневмоторакс, плеврит или эмпиема плевры и т.д.; 2) внелегочное: хроническое легочное сердце, септикопиемия, вторичный амилоидоз почек, селезенки, печени, метастатический абсцесс мозга и т.д.

VI. По локализации и распространенности бронхоэктазов (в соответствии с Международной номенклатурой легочных сегментов и бронхов):

1. Одиночные (солитарные) - одно- или двусторонние.

2. Множественные - одно- или двусторонние.

VII. По анатомической форме бронхоэктазов:

1. Цилиндрические эктазы.

2. Мешотчатые эктазы.

3. Веретенообразные эктазы.

4. Смешанные эктазы (указать преобладающую анатомическую форму бронхоэктазов).

VIII. По функциональной недостаточности легких и других органов или систем:

1. Хроническая дыхательная недостаточность (степень).

2. Хроническая сердечная недостаточность (стадия).

### **Клиническая картина**

Бронхоэктазы развиваются в любом возрасте; но чаще в детстве. Проявления заболевания могут появиться гораздо позже.

Клинические проявления бронхоэктазов довольно длительно малосимптомны, в раннем детстве напоминают ОРВИ, обострения хронического бронхита.

### **Основные клинические симптомы и синдромы, выявляемые у больных бронхоэктазами**

**Кашель и мокрота.** Выраженность проявлений зависит от характера бронхоэктазов, локализации их, распространенности, фазы течения заболевания. При цилиндрических бронхоэктазах мокрота выделяется лучше, чем при мешотчатых и каверноподобных.

Симптомы развиваются исподволь, наиболее часто после острой вирусной инфекции и, как правило, медленно нарастают. Начало заболевания может быть и после

тяжелой пневмонии. Особенно подозрительно наличие в последующем упорного кашля с отделением мокроты.

Кашель в последующем становится все более продуктивным; возникает с характерной регулярностью: чаще по утрам, в остальное время многие больные почти не кашляют. Мокрота в ряде случаев отходит «полным ртом», часто имеет гнойный, реже гнилостный характер, неприятный запах, при отстаивании разделяется на три слоя.

**Кровохарканье.** Обычно выявляют прожилки крови в мокроте. При так называемых сухих бронхоэктазах может быть единственной жалобой. Редко бывают обильные кровотечения.

**Одышка.** Связана с развитием обструктивного бронхита, выраженным пневмосклерозом и формированием легочного сердца. Усиливается при обострениях заболевания.

**Боли в грудной клетке.** Возникают в основном при обострениях заболевания, возникновении осложнений (пневмонии, плевриты).

**Признаки интоксикации.** Повышение температуры, слабость, потливость, ознобы.

Длительная интоксикация может проявляться деформацией пальцев в виде барабанных палочек, изменениями ногтей в виде часовых стекол.

Физикальные признаки неспецифичны, близки к тем, которые наблюдаются при хроническом бронхите, однако стойкие влажные хрипы над любым отделом легких должны вызывать подозрение на бронхоэктазы.

Изменения функциональных показателей легких во многом зависят от сопутствующей эмфиземы, хронического бронхита, пневмосклероза и выраженности легочного сердца.

#### **Оценка тяжести бронхоэктатической болезни**

- При легкой форме патологии в течение года наблюдаются 1-2 обострения, во время которых отмечаются кашель и отделение мокроты до 50 мл в сутки. Обострение легко купируется. В период ремиссии признаки болезни отсутствуют и сохраняется работоспособность.
- При выраженной форме обострения более частые и длительные. Количество мокроты составляет 50-100 мл в сутки. Ремиссия достигается медленно, полного улучшения не наблюдается. Сохраняются кашель, общая слабость и быстрая утомляемость, количество мокроты уменьшается незначительно, отмечаются нарушения функции дыхания, снижается трудоспособность.
- При тяжелой форме стойкой ремиссии не бывает. Во время часто возникающих обострений усиливается одышка, кашель, выдыхаемый воздух имеет зловонный запах, значительно повышается температура тела, отмечается высокий лейкоцитоз, больные становятся нетрудоспособными.
- Тяжелая форма с осложнениями отличается от предыдущей наличием кровохарканья и легочных кровотечений, поражением других органов и нарушением их функций.

#### **Осложнения:**

- Очаговая пневмония
- Абсцесс легкого
- Плеврит
- Дыхательная недостаточность



- Легочно-сердечная недостаточность
- Амилоидоз
- Вторичный ХОБ
- Абсцесс мозга (классическое осложнение бронхоэктазов) неясной природы;
- Кахексия (в результате хронической инфекции и токсемии);
- Хроническое легочное сердце.

### Некоторые отдельные формы бронхоэктазов

**Синдром Картагенера:** бронхоэктазы, транспозиция органов, синуситы. При этом синдроме структурные и функциональные аномалии ресничек обуславливают нарушение мукоцилиарного дренажа. В результате развиваются гнойное воспаление в бронхах с последующим образованием бронхоэктазов.

**Синдром Янга.** Характеризуется бронхоэктазами, обструктивной азооспермией, хроническими синуситами, бронхитами и нормальным сперматогенезом.

**Аллергический бронхолегочный микоз** развивается при *Aspergillus fumigatus*. Расширяются сегментарные или субсегментарные бронхи.

**Бронхиальный эндометриоз** проявляется циклическими кровохарканьями в период менструаций и последующим развитием бронхоэктазов.

**Дефекты строения соединительной ткани** также сопровождаются развитием бронхоэктазов. Одним из наиболее изученных патологических состояний является синдром Марфана.

**Врожденные аномалии хрящей трахеи или бронхов**, а также соединительной ткани выявляют рентгенологически (трахеобронхомегалия, синдром Уильямса-Кэмибелла с полным или частичным отсутствием хряща бронхов)

**После облучений легкого.** Развитие пневмосклероза, развития пневмосклероза также может способствовать формированию бронхоэктатической болезни.

**Синдром Янга** следует заподозрить у мужчин с хроническими рецидивирующими синуситами, болезнями легких и бесплодием.

**Дефицит иммуноглобулинов** выявляют путем измерения их уровня в сыворотке.

**Дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина.** При значительном снижении уровня  $\alpha_1$ -антитрипсина часто сопровождается развитием бронхоэктазов.

**Синдром желтых ногтей**, связанный с врожденной гипоплазией лимфатической системы и возникновением утолщенных, искривленных ногтей желтоватого или зеленоватого цвета, лимфатических отеков. У некоторых из этих больных развиваются экссудативные плевриты и бронхоэктазы.

**Муковисцидоз** (системное, генетически детерминированное заболевание с поражением экзокринных желез бронхолегочной системы и ЖКТ, передающееся по ауто-сомно-рецессивному типу) следует заподозрить, если изменения отмечаются преимущественно в верхушке или верхней доле легкого.

Для дифференциальной диагностики применяют потовый тест (количественный электрофорез с пилокарпином), он патогномоничен, если выявляется концентрация хлоридов более 60 мэкв/л у детей и более 80 мэкв/л у взрослых.

Измерение трансэпителиальной разности электрических потенциалов в носу тоже помогает отличить муковисцидоз от других заболеваний со сходной симптоматикой. Разность потенциалов при муковисцидозе (примерно 45 мВ) в 2–3 раза больше, чем в норме и при бронхоэктазах (17–20 мВ).

### **Диагностика**

На рентгенограммах грудной клетки при бронхоэктазах может отмечаться усиление бронхосудистого рисунка из-за перибронхиального фиброза. Иногда отмечаются участки сотовости или кист с уровнем жидкости либо без него. Выявляются очаги фиброза, перибронхиальной инфильтрации. Часто патологии не выявляют.

Расширения бронхов может быть выявлено при компьютерной томографии при срезах через 1,5 см.

Надежный метод диагностики – бронхография. Производят, при стабильном состоянии больного и отсутствии мокроты. Избыток секрета, кровь в бронхиальном дереве, а также острая бронхопневмония затрудняют интерпретацию исследования. Обследование противопоказано больным с повышенной чувствительностью к йоду, выраженном нарушении легочной функции, сердечной недостаточности.

### **Дифференциальная диагностика**

При одностороннем, недавно начавшемся заболевании показана фибробронхоскопия для исключения опухоли, инородного тела.

### **Профилактика**

Больные с бронхоэктазами должны избегать табачного дыма, запыленных помещений, вдыхания раздражающих средств, а также отказаться от применения седативных и противокашлевых средств. Необходимо своевременное и адекватное лечение острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей.

В профилактике обострений рационально санировать полость рта, проводить своевременное лечение синуситов, гайморитов, ринитов.

Раннее обнаружение бронхоэктазов позволяют своевременно начать профилактические мероприятия по предупреждению прогрессирования болезни.

### **Лечение**

Лечение направлено на борьбу с острой и хронической инфекцией, накоплением мокроты, обструкцией дыхательных путей и осложнениями.

#### **Подавление инфекции**

Для подавления инфекции используют антибиотики, бронхолитики, средства, улучшающие мукоцилиарный транспорт, физические методы терапии, стимулирующие бронхиальный дренаж.

Пока мокрота не утратит гнойного характера и ее не станет меньше, применяют антибиотики широкого спектра действия (примерно в течение 1–2 недель):

- эритромицин (500 мг внутрь каждые 6 ч),
- кларитромицин,
- азитромицин,
- хинолоны (офлоксацин, дирофлоксацин).

В последующем антибиотики применяют с учетом чувствительности микрофлоры.

#### **Улучшение отделения мокроты**

Используется постуральный дренаж, перкуссионный и вибрационный массаж.

Применяют средства разжижающие мокроту (см. лечение хронического бронхита).

При бронхообструктивном синдроме применяют бронхолитики (см. лечение хронического обструктивного бронхита). При сопутствующей бронхиальной астме также проводится соответствующее лечение.

Возможно применение дренирования бронхоэктазов с помощью транскutánной трахеостомы, эндобронхиальный лаваж бронхиального дерева.

Хороший эффект получен при интратрахеальных заливках, использовании ингаляционного введения препаратов.

### **Устранение гипоксии**

При хронической гипоксемии необходима длительная ингаляция кислорода, особенно если развивается дыхательная недостаточность, артериальная гипоксия, легочная гипертензия, вторичная полицитемия.

### **Физиотерапевтическое лечение**

УВЧ, микроволновая терапия и другие методы.

### **Хирургическое лечение**

Необходимо при рецидивирующих пневмониях, частых кровохарканьях, когда бронхоэктазы имеют ограниченную локализацию. При массивном легочном кровотечении необходима неотложная резекция поврежденного участка легкого или эмболизация кровоточащего сосуда (обычно бронхиальной артерии). Объем оперативного вмешательства – несколько сегментов, иногда 2 доли, удаление одного легкого.

### **Прогноз**

Зависит от многих факторов: темпа прогрессирования нагноительного процесса, формирования дыхательной и сердечной недостаточности, других осложнений.

Согласно результатам самого масштабного ретроспективного когортного исследования, включавшего данные National Hospital Discharge Registry (Финляндия), при наблюдении за 842 больными с бронхоэктазами на протяжении 8—12,9 года общее число госпитализаций одного пациента по поводу обострения заболевания составляло в среднем 2,2 на одного больного, летальные исходы - 28% от общего числа больных, последовавших преимущественно от легочных осложнений.

### **Профилактика**

Заключается в предупреждении и своевременном лечении острых инфекционных процессов в легких у детей. Рациональна сезонная вакцинация против гриппа. В профилактике обострений и прогрессирования заболевания значительную роль играет прекращение курения, рациональное трудоустройство.

## **Классификация бронхоэктазов в МКБ-10**

R. J47. Бронхоэктатическая болезнь [бронхоэктаз]

S. Q33.4. Врожденный бронхоэктаз.

## **БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА**

Название болезни происходит от греческого слова — asthma — тяжелое дыхание.

Бронхиальная астма (БА) - хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей с участием многих клеток (тучных, эозинофилов, Т-лимфоцитов), сопровождающееся гиперреактивностью и вариабельной обструкцией бронхов, что проявляется эпизодами удушья, кашля или затруднения дыхания.

### **Эпидемиология БА**

Распространенность БА различна. В странах СНГ БА наблюдается примерно у 1% взрослого населения. В США 5-7%. В Республике Беларусь – 0,8 %.

### **Факторы риска, приводящие к развитию бронхиальной астмы**

#### **Предрасполагающие факторы**

- Атопия (предрасположенность к выработке повышенного количества IgE в ответ на контакт с аллергеном)
- Наследственность
- Гиперреактивность бронхов.

Атопия определяется как способность организма к выработке повышенного количества IgE в ответ на воздействие аллергенов окружающей среды.

Гиперреактивность бронхов - выражающееся в повышенной реакции бронхов на раздражитель, при котором бронхиальная обструкция развивается в ответ на воздействие, не вызывающее такой реакции у большинства здоровых лиц.

Генетическая основа бронхиальной астмы представлена предрасположенностью к развитию атопии, продукции IgE-антител определенной специфичности и повышенной бронхиальной гиперреактивности. Гены предрасположенности содержатся в хромосомах 5 и 11, особую роль играет кластер генов IL-4. Каждый из генетических факторов предрасположенности повышает вероятность заболевания астмой, их комбинация приводит к высокому риску возникновения заболевания при минимальном воздействии факторов внешней среды.

#### **Причинные (сенсibilизирующие) факторы**

- Домашние аллергены:
  - домашняя пыль
  - аллергены животных
  - тараканий аллерген
  - грибы
- Внешние аллергены:
  - пыльца
  - грибы
- Аспирин
- Профессиональные аллергены
- Вирусы, вакцины

### **Факторы, способствующие возникновению бронхиальной астмы**

- Респираторные инфекции
- Детский возраст
- Пища
- Воздушные поллютанты:  
внешние поллютанты  
внутренние поллютанты
- Курение:  
пассивное курение  
активное курение

### **Факторы, обостряющие течение бронхиальной астмы (триггеры)**

- Аллергены
- Респираторные инфекции
- Физическая нагрузка и гипервентиляция
- Погодные условия
- Двуокись серы
- Пища, пищевые добавки, лекарства
- Непереносимые продукты, лекарства.

Последняя группа факторов риска включает триггеры, обостряющие течение болезни, т.е. вызывающие приступы удушья. Для каждого больного может быть свой набор триггеров, состоящий из одного или нескольких перечисленных факторов.

Физическая нагрузка и гипервентиляция являются, самым универсальным триггером непродолжительных обострений БА. Гипервентиляция, приводит к охлаждению и подсушиванию слизистой дыхательных путей, что рефлекторно вызывает у больных бронхоспазм. Такой ответ на физическую нагрузку характерен для больных БА, но не бронхитом, муковисцидозом или бронхоэктатической болезнью.

Из погодных факторов наиболее неблагоприятным является сухая холодная погода. Медикаментозные агенты, способные спровоцировать приступ удушья, включают группу  $\beta$ -блокаторов, препараты пирозолонового ряда, а также сульфиты, являющиеся консервантами для ряда лекарственных форм и пищевых продуктов.

### **Влияние эндогенных факторов**

Дисметаболические процессы в организме являются причиной некоторых особых состояний при БА (астма физического усилия, аспириновая триада и др.).

Нервно-психические факторы вызывают обострение болезни примерно у 50% больных. Стрессовые ситуации запускают патологические нервно-рефлекторные реакции, приводящие к приступам удушья.

Дисгормональные нарушения как причинные факторы развития БА наиболее демонстративны при недостаточности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и дисфункции яичников.

**Патогенез БА** (Национальное соглашение по диагностике, профилактике и лечению БА, 1998)

Механизм воспаления респираторного тракта состоит из каскада событий - выброса иммунологических медиаторов в результате реализации как IgE-зависимых Т-лимфоцитзависимых, так и IgE-независимых Т-лимфоцитзависимых механизмов.

Воспаление стенки бронха при бронхиальной астме (БА) может быть представлено в виде каскада событий.

**Первый этап** – триггерный. Раздражающие факторы (триггеры), к которым относят аллергены, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), физическую нагрузку, вирусы, профессиональную пыль, холодный воздух и некоторые другие, приводят к активации тучных клеток, макрофагов и лимфоцитов.

**Второй этап** – высвобождение из активированных клеток биологически активных веществ (БАВ), включая эйкозаноиды, хемокины и цитокины.

**Третий этап** – миграция клеток к очагу воспаления под воздействием хемоаттрактантов, высвободившихся на предыдущем этапе, и активация адгезивных молекул, осуществляющих активный транспорт воспалительных клеток, в том числе эозинофилов.

**Четвертый этап** – активация клеток, прибывших в очаг воспаления. На этом этапе клетки воспаления высвобождают БАВ и свободные радикалы. Так, эозинофилы высвобождают белки и эйкозаноиды, играющие активную роль в воспалении стенки бронха.

**Пятый этап** – собственно повреждение стенки бронха вследствие инфильтрации клетками воспаления и высвобождения большого количества БАВ: слизивание бронхиального эпителия и активация нервных окончаний, образование вязкой мокроты, отек слизистого и подслизистого слоев, утолщение базальной мембраны, гипертрофия гладких мышц.

**Шестой этап** – обратное развитие воспаления, восстановление нормальной структуры бронха.

Под воздействием различных раздражающих факторов (триггеров) происходит усиленный распад арахидоновой кислоты, образующейся при участии фермента фосфолипазы  $A_2$  из фосфолипидов мембран различных клеток (например, тучных клеток, эозинофилов, эпителиальных клеток и т.д.). Метаболизм арахидоновой кислоты приводит к образованию БАВ – простагландинов (ПГ), тромбксана  $A_2$  (циклооксигеназный путь) и лейкотриенов (ЛТ), гидроксикоизотетраеновых кислот и липоксинов (5-липоксигеназный путь). ЛТ – неоднородная группа жирных кислот, в которой выделяют дигидроксилькотриен ЛТВ4 и сульфидолейкотриены (или цистеиниллейкотриены  $cysLT$ ) ЛТС<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>.

### **Иммунологические механизмы**

В большинстве случаев астма первично является аллергической болезнью, что обуславливает ее развитие и манифестацию преимущественно через IgE-зависимый механизм.

Иммунная система функционально разделена на антитело-зависимый иммунитет и клеточнозависимые процессы. В-лимфоциты продуцируют и секретируют специфические антитела, тогда как Т-лимфоциты, в добавление к функции регуляции В-лимфоцитов, оказывают провоспалительное действие с помощью экспрессии цитотоксической активности (CD8+) и секреции цитокинов.

В основе иммунного ответа лежит активация Т-лимфоцитов антигеном. Взаимодействие между В-лимфоцитами, представляющими аллерген, и аллергенспецифическими Т-лимфоцитами, в конечном итоге, приводит к переключению синтеза иммуноглобулинов класса IgG и IgM на синтез IgE. Этот процесс и последующая воспалитель-

ная реакция являются результатом взаимодействия медиаторов. Все секретируемые активными клетками медиаторы участвуют в патологическом процессе, который развивается при БА и увеличивается в своей интенсивности во время обострений. В результате взаимодействия возникает бронхоспазм, гиперсекреция и отек слизистой бронхов - основные проявления БА.

### **Медиаторы воспаления**

Иммунологический каскад и последующая воспалительная реакция являются результатом взаимодействия воспалительных медиаторов и цитокинов, секретируемых как из резидентных, так и из инфильтрирующих клеток. Каждый из многих секретируемых медиаторов имеет отношение к развитию характерного патологического процесса, который возникает при бронхиальной астме и увеличивается в своей интенсивности во время обострений болезни. В комплексе эти медиаторы приводят к бронхоспазму, гиперсекреции бронхиального дерева и отеку слизистой, что характеризует обострение бронхиальной астмы. Хотя некоторые медиаторы обладают специфическим эффектом, многие (например, лейкотриены и простаноиды) могут воздействовать на различные типы клеток. Прогрессу изучения в этой области будут способствовать наличие новых антагонистов медиаторов и ингибиторов синтеза, а также усовершенствование систем биологической детекции. В настоящее время изучается роль каждого медиатора и взаимодействия между ними.

### **IgE-зависимый Т-лимфоцитзависимый механизм**

В большинстве случаев БА первично является аллергической болезнью, что предопределяет ее развитие и прогрессирование через IgE-зависимый механизм.

В-лимфоциты, дифференцируясь в плазматические клетки, секретируют специфический IgE. Это контролируется клоном специфических Т-лимфоцитов, появившихся после экспозиции антигена. При наличии сенсибилизации к специфическому аллергену повторная встреча с ним усиливает продукцию специфических рецепторов на мембране тучной клетки, базофилов, эозинофилов, тромбоцитов, макрофагов. Аллергенспецифический IgE на поверхности клеток, связываясь соответствующим аллергеном, ведет к их активации и выбросу медиаторов, которые регулируют воспалительный процесс.

### **IgE-независимый Т-лимфоцитзависимый механизм**

Помимо вовлечения IgE, Т-лимфоциты, при наличии соответствующего антигена, могут высвобождать цитокины, которые вызывают накопление и активацию лейкоцитов, в особенности, эозинофилов. В этом случае они могут прямо провоцировать начало воспалительного процесса. При наличии сенсибилизации дальнейшая экспозиция антигена вызывает активацию специфических Т-лимфоцитов, которые обладают способностью, как стимулировать продукцию IgE (хелперная функция), так и с помощью цитокинов привлекать и активировать лейкоциты. Таким образом, Т-лимфоциты могут напрямую усилить рост, дифференцировку, активацию и выживание тучных клеток. В этом смысле активированные Т-лимфоциты сами по себе являются провоспалительными клетками, действуя как клетки хелперы для стимуляции продукции IgE В-лимфоцитами и прямо участвуя в патологических изменениях, приводящих к обострению БА.

### **Роль лейкотриенов в развитии бронхиальной астмы**

Лейкотриены (ЛТ) относятся к семейству липидных медиаторов и подразделяются на два класса: цистеиновые лейкотриены (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) и гидроксилькотриены (LTB<sub>4</sub>). Цистеиновые лейкотриены (cysLT) играют важную роль в патогенезе брон-



химальной астмы: они обладают бронхоконстрикторным эффектом, стимулируют секрецию слизи, снижают мукоцилиарный клиренс, усиливают сосудистую проницаемость и индуцируют миграцию эозинофилов в очаг воспаления. Действие *cysLT* проявляется при их связи со специфическими *cysLT*-рецепторами.

### **Эффекты ЛТ**

#### **ЛТ В<sub>4</sub>:**

- хемотаксис лейкоцитов;
- адгезия нейтрофилов к эндотелию;
- агрегация, высвобождение протеаз, образование супероксида нейтрофилами;
- повышение проницаемости капилляров;

#### **ЛТ С<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> и E<sub>4</sub>:**

- спазм гладкой мускулатуры, бронхиол и коронарных артерий;
- спазм сосудов и отек;
- привлечение эозинофилов;
- повышение секреции слизи и снижение мукоцилиарного транспорта

### **Нейрогенная регуляция дыхательных путей**

Многие неспецифические стимулы (дым, двуокись серы, пыль, холодный воздух и др.) провоцируют рефлекторный бронхоспазм. Это происходит в результате нарушения равновесия между возбуждающими (холинергическая, нехолинергическая,  $\alpha$ -адренергическая) и ингибирующими ( $\beta$ -адренергическая и неадренергическая) системами.

В процессе контроля за тонусом бронхиального дерева важное место занимают нейропептиды: субстанция Р и вазоактивный интестинальный пептид (VIP). Нейрогенное воспаление с участием нейропептидов может сопровождать и усугублять уже имеющееся аллергическое воспаление, включая в патогенез БА механизм аксон-рефлекса. VIP является наиболее мощным эндогенным бронходилататором. Дисфункция в системе VIP возникает вторично в процессе воспаления при БА, что усугубляет гиперчувствительность бронхов и рефлекторный бронхоспазм.

### **Эндокринная регуляция дыхательных путей**

Эндокринная система оказывает регулирующее влияние, в том числе и на иммунные системы с участием систем:

- гипоталамус-гипофиз-надпочечники,
- гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа,
- гипоталамус-гипофиз-тимус.

Развитие расстройств эндокринной системы часто приводит к нарушению чувствительности рецепторного аппарата бронхиального дерева и склонностью к бронхоспазму. Течение бронхиальной астмы значительно ухудшается при гипертиреозе, в период менопаузы. Значительные изменения в течение бронхиальной астмы отмечаются в период беременности.

### **К биологическим маркерам БА относятся:**

- обратимая обструкция дыхательных путей;
- эозинофильная инфильтрация дыхательных путей;
- увеличение уровня катионного белка и эозинофильной пероксидазы в плазме;
- повышенное содержание IgE в сыворотке крови;
- высокий уровень NO в выдыхаемом воздухе;

- распространенность БА в популяции (>5%).

**Воспалительный процесс в дыхательных путях при БА приводит к бронхиальной обструкции в связи с:**

- 1) острым спазмом гладкой мускулатуры;
- 2) отеком слизистой оболочки;
- 3) усилением образования и повышением вязкости мокроты;
- 4) повышением образования фиброза дыхательных путей.

#### **Осложнения:**

##### **Легочные**

1. Эмфизема легких.
2. Пневмоклероз.
3. Бронхоэктазы.
4. Ателектазы.
5. Пневмоторакс.
6. Пневмомедиастинум.
7. Легочная недостаточность.

##### **Внелегочные**

1. Дистрофия миокарда.
2. Легочное сердце.
3. Сердечная недостаточность.

#### **Классификация бронхиальной астмы**

Общепризнанной классификации бронхиальной астмы не существует в связи с разнообразием причин, комбинированного действия ряда факторов. Выделяют следующие **основные формы**:

- Аллергическую
- Неаллергическую (псевдоаллергическую)
- Смешанную

В основе аллергической БА лежат иммунологические механизмы, приводящие к избыточной продукции IgE, выбросу медиаторов тучными клетками с последующим развитием бронхоспазма. Выбрасывается гистамин, факторы хемотаксиса эозинофилов, факторы хемотаксиса нейтрофилов, серотонин, кинины, лейкотриены, простагландины, тромбоксан, тромбоцитарноактивирующий фактор и др.

Результат действия БАВ: увеличение проницаемости сосудов, отек стенок бронха, ухудшение мукоцилиарного транспорта, гиперсекреция слизи, увеличение слушания эндотелия бронхов, нарушение микроциркуляции, возникновение воспалительных реакций, бронхоспазм.

При неаллергической (псевдоаллергической) бронхиальной астме не удастся выявить сенсibilизацию к какому-либо аллергену. В результате действия неспецифических факторов (миорелаксанты, наркотические средства, препараты группы опиоидов, блокаторы H<sub>1</sub> и H<sub>2</sub> рецепторов, кровезаменители, аминогликозиды и многих других) возникает неспецифическая активация тучных клеток и выброс биологически активных веществ, тех же медиаторов, о которых говорилось выше.

Псевдоаллергия (греч. *pseudos* ложный и аллергия) — патологический процесс, по клиническим проявлениям похожий на аллергию, но не имеющий иммунологической

стадии развития, тогда как последующие две стадии — освобождения (образования) медиаторов (патохимическая) и стадия клинических симптомов (патофизиологическая) — при псевдоаллергии и истинной аллергии совпадают.

Смешанная БА носит черты как аллергической, так и неаллергической формы.

### **Морфологические изменения при бронхиальной астме**

Достаточно типичным является эозинофильная инфильтрация слизистой и подслизистых отделов, ее считают важным маркером воспалительной активности болезни. При гистологическом исследовании в типичном случае обнаруживается инфильтрация бронхиол воспалительными клетками, сужение просвета дыхательных путей, слизистые пробки. Кроме того, у пациента с тяжелой астмой отмечается выраженное утолщение базальной мембраны, субэпителиальный фиброз, гипертрофия и гиперплазия гладкой мускулатуры.

### **Клинические проявления бронхиальной астмы**

#### **Анамнез и характер симптомов**

Наиболее типичными проявлениями бронхиальной астмы является эпизодическая одышка, хрипы, чувство сдавления в груди и кашель, в особенности ночью или ранним утром. Эти симптомы сами по себе недостаточно специфичны. При анализе этих проявлений важно установить зависимость появления симптомов от воздействия каких-либо триггеров. Исчезновение симптоматики после применения бронходилататоров еще более подтверждает наличие у больного бронхиальной астмы.

**Одышка.** Хрипы, особенно на выдохе. Раздутые крылья носа при вдохе (особенно у детей). Прерывистая речь. Возбуждение.

Острая эмфизема (использование вспомогательной дыхательной мускулатуры, поднятые плечи, наклон туловища вперед, *нежелание лежать* — положение ортопноэ)

**Кашель.** Постоянный или повторяющийся. Усиливающийся ночью и ранним утром, нарушающий сон

**Сопутствующие состояния:** экзема, ринит, сенная лихорадка.

**Оценка аллергического статуса.** У ряда больных аллергический статус можно определить путем постановки кожных тестов или определения специфического IgE в сыворотке крови. Положительные кожные пробы сами по себе не подтверждают диагноз бронхиальной астмы, однако сопоставление их результатов с данными анамнеза больного позволяет определить триггеры астмы, что способствует разработке эффективного плана ведения. Кроме того, обследование детей, страдающих астмой, показывают

### **Клиническая картина приступа БА**

В развитии приступов БА выделяют 3 периода.

**Период предвестников.** Возникает за несколько минут-часов до удушья. Характерны вазомоторные реакции слизистой оболочки носа чихание, зуд глаз и кожи, приступообразный кашель, одышка, головная боль, вегетативные расстройства.

**Период удушья (разгара).** Отмечается нехватка воздуха, сдавливание в грудной клетке. Вдох короткий, выдох медленный. Свистящие хрипы. Положение ортопноэ.

**Период обратного развития.** Медленное обратное развитие симптомов. От нескольких минут до нескольких часов и даже суток.

В ряде случаев развиваются необычайно тяжелые приступы удушья, сопровождающиеся проявлениями ОДН и неэффективностью обычных средств (прежде всего симпатомиметиков) - астматический статус.

**Ключевые признаки, характерные для БА:**

- приступообразный кашель в ночное время;
- повторно возникающее свистящее дыхание;
- повторно возникающее затруднение дыхания или стеснение в грудной клетке;
- ночная одышка или кашель, нарушающие сон;
- появление кашля, одышки или свистящего дыхания в определенное время года;
- появление кашля, одышки или свистящего дыхания после физической нагрузки;
- появление кашля, одышки или свистящего дыхания в определенных местах или при контакте с определенными агентами (животные, табачный дым, парфюмерия, др.);
- прием бронхорасширяющих средств для облегчения дыхания, частота приема.
- наличие других аллергических заболеваний у пациента, а также отягощенный семейный анамнез по астме и аллергии также могут помочь в диагнозе, хотя и не являются ключевыми признаками.
- клиническим маркером БА может быть исчезновение симптомов спонтанно или под влиянием лечения.

**Диагноз БА вероятен при следующих изменениях ПСВ:**

1. Значительное (более 15%) увеличение ПСВ через 15-20 минут после ингаляции  $\beta_2$ -агонистов короткого действия.
2. Увеличение амплитуды колебаний ПСВ (утреннее и вечернее измерение) на 20% и более у больных, получающих бронхолитические препараты, на 10 % и более у пациентов без бронхолитической терапии.
3. Уменьшение ПСВ на 15% и более после физической нагрузки или воздействия других триггеров.

Ежедневное мониторирование ПСВ в течение 2-3 нед используют для постановки диагноза (уточняется характер колебаний), а также для определения провоцирующих факторов. Результаты учитывают при принятии решений относительно тактики лечения.

**Тяжесть БА**

Определяется по клиническим, функциональным, лабораторным данным, эффективности медикаментозной терапии.

**Легкая БА**

Отсутствуют развернутые приступы удушья, симптомы реже 1-2 раз в неделю, кратковременны. Ночью респираторный дискомфорт менее 1-2 раз в месяц. ПСВ или ОФВ (объем форсированного выдоха) составляет более 80% от должных величин. Разброс этих показателей в течение суток менее 20%. Показатели нормализуются после приема  $\beta_2$ -симпатомиметиков.

**Средняя тяжесть БА**

Развернутые приступы удушья 1-2 раза в неделю. Ночная астма 2 раза в неделю. Необходим ежедневный прием симпатомиметиков.

ПСВ выдоха 60-80% от должных величин и нормализуется после ингаляции бронхолитиков. Суточные колебания показателя 20-30%.

#### **Тяжелая БА**

Частые обострения заболевания, постоянные ночные удушья.

Физическая активность снижена. Удушье в межприступный период.

ПСВ и ОФВ менее 60% от должных величин не восстанавливающиеся до нормальных значений после ингаляций бронхолитиков. Суточный разброс показателей более 30%.

### **Обострение бронхиальной астмы**

Обострение бронхиальной астмы - это эпизоды прогрессивного нарастания одышки, кашля, появление свистящих хрипов, ощущений нехватки воздуха и сдавления грудной клетки, сочетания этих симптомов. Отмечается снижение ПСВ и ОВФ1 (эти показатели более объективно отражают тяжесть обострения, клинические проявления). Обострение бронхиальной астмы следует начинать лечить как можно раньше.

Причинами являются нерациональность лечения или контакт с фактором риска астмы. Тяжесть обострения может быть от легкой до крайне тяжелой. Ухудшение обычно прогрессирует в течение нескольких часов или дней, но иногда может произойти за несколько минут.

#### **Оценка тяжести астматического приступа**

Тяжесть приступа	Прогрессирующая непроходимость дыхательных путей	Клинические проявления	Лабораторные данные	Лабораторные данные
Легкий	Бронхоспазм; воспаление; отек.	Пульс < 120 уд./мин. ЧД < 30 дых./мин. Pulsus paradoxus < 18 мм Hg. Одышка отсутствует или умеренная. Хрипы отсутствуют или умеренные. Использование дополнительной мускулатуры: нет.	МСВ > 120 л/мин. ФЖЕЛ1: 50% от нормы или выше РаО <sub>2</sub> : норма или ниже. РаСО <sub>2</sub> : норма или ниже.	СВ > 120 л/мин. ФЖЕЛ1: 50% от нормы или выше РаО <sub>2</sub> : норма или ниже. РаСО <sub>2</sub> : норма или ниже.
Средний	Прогрессирующее сужение дыхательных путей; усиленная секреция слизи; умеренное нарушение вентилиционно-перфузионного баланса	Пульс < 120 уд./мин. ЧД > 30 дых./мин. Pulsus paradoxus < 18 мм Hg. Одышка умеренная или тяжелая. Хрипы: умеренные или выраженные. Использование дополнительной мускулатуры: нет или умеренное.	МСВ > 120 л/мин. ФЖЕЛ1: 50% от нормы РаО <sub>2</sub> : умеренная гипоксемия. РаСО <sub>2</sub> : снижено.	СВ > 120 л/мин. ФЖЕЛ1: 50% от нормы РаО <sub>2</sub> : умеренная гипоксемия. РаСО <sub>2</sub> : снижено.

Тяжелый	Выраженное сужение дыхательных путей; закупорка бронхов слизистыми пробками дальнейшее нарушение вентилационно-перфузионного баланса.	Пульс > 120 уд./мин. ЧД > 30 дых./мин. Pulsus paradoxus > 18 мм Hg. Одышка тяжелая. Хрипы выражены или отсутствуют. Использование дополнительной мускулатуры: умеренное или выраженное. Нет реакции на адреналин или эуфиллин. Тревога, холодный пот, резкая затрудненность дыхания.	МСВ < 120 л/мин. ФЖЕЛ1: менее 50% от нормы. РаО <sub>2</sub> снижено РаСО <sub>2</sub> : норма.	СВ < 120 л/мин. ФЖЕЛ1: менее 50% т нормы. РаО <sub>2</sub> снижено РаСО <sub>2</sub> : норма.
Очень тяжелый	Нарушение тканевого транспорта и выведения углекислого газа.	Пульс > 120 уд./мин. ЧД > 30 дых./мин. Pulsus paradoxus > 18 мм Hg. Одышка тяжелая. Хрипы выражены или отсутствуют. Использование дополнительной мускулатуры: выраженное. спутанность сознания, летаргия, цианоз.	МСВ < 120 л/мин. ФЖЕЛ1: менее 20% от нормы. РаО <sub>2</sub> < 60 мм Hg или РаСО <sub>2</sub> > 5 мм Hg.	МСВ < 120 л/мин. ФЖЕЛ1: менее 20% от нормы. РаО <sub>2</sub> < 60 мм Hg или РаСО <sub>2</sub> > 5 мм Hg.

Примечание: МСВ - максимальная скорость выдоха.

#### Тяжесть приступов бронхиальной астмы (клинико-инструментальная оценка)

Параметры	Нетяжелый	Средне тяжелый	Тяжелый	Угроза остановки дыхания
1. Физическая активность	Сохранена	Затруднена, больной предпочитает сидеть	Резко ограничена, больные принимают положение ортопноэ	Отсутствует
2. Речь	Мало затруднена	Затруднена, больной произносит короткие фразы	Затруднена, больной может произносить лишь отдельные слова	
3. Выраженность тревоги	Больные могут быть возбуждены	Больные возбуждены	Больные возбуждены	Вялость или нарушение сознания
4. Частота дыхания	Повышена	Повышена	Более 30 в минуту	Тахипноэ или брадипноэ
5. Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, втяжение межреберной ямки	Как правило, нет	Имеется	Имеется всегда	Парадоксальные торako-абдоминальные движения.
6. Свистящие хрипы	Бывают в конце выдоха	Громкие	Громкие	Отсутствие свистящих хрипов
7. Пульс (чсс в 1')	<100	100-120	>120	Брадикардия
8. Парадоксальный пульс*	Отсутствует (<10 мм рт. ст.)	10-25 мм рт. ст.	>25 мм рт. ст.	Отсутствует, утомление дыхательной мускулатуры
9. ПСВ после приема бронходилататора (в % от нормы или лучших значений)	До 70-80%	50-70%	Менее 50% (менее 100 л/мин) или ответ длится менее 2 часов	
10. Р <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	Норма, тест не нужен	60 мм рт.	<60 мм рт. ст., цианоз	

11. $P_aCO_2$	<45 мм рт. ст.	<45 мм рт. ст.	>45 мм рт. ст.	
12. $S_aO_2$	> 95%	91-95 %	<90 %	

Примечание: частоту дыхания, ПСВ необходимо определить повторно в процессе лечения. \* - парадоксальный пульс – разность между систолическим давлением на вдохе и выдохе.

### Дифференциальный диагноз при бронхиальной астме

Основными признаками, отличающими бронхиальную астму от других заболеваний, является возникновение приступа удушья, наличие значительных суточных колебаний пиковой скорости выдоха или объема форсированного выдоха (более 20% от исходных величин). Характерно повышение в крови и в мокроте эозинофилов, кристаллов Шарко-Лейдена и наличие повышенной реакции на аллергены.

**Хронический обструктивный бронхит.** Одышка при этом заболевании не носит приступообразный характер. Нет выраженных колебаний ПСВ в течение суток, нет атонических реакций, в мокроте нет эозинофилии.

**Трахеобронхиальная дискинезия.** Это синдром потери тонуса мембранозной части трахеи и главных бронхов. Характеризуется пароксизмами мучительного кашля, затрудненным отхождением мокроты. Приступы могут сопровождаться рвотой, кровохарканьем, потерей сознания. Причиной их является уменьшение просвета трахеи, активное или пассивное сужение просвета бронхов типа коллапса.

Выделяют три степени дистонии: I - сужение трахеи и крупных бронхов не более чем на 1/2 просвета; II - сужение до 2/3 просвета; III - сужение более чем на 2/3 или полное закрытие просвета.

Диагноз подтверждается при бронхоскопии и спирографии. Острые вирусные заболевания могут вызывать распространенные обструктивные поражения бронхиального дерева с развитием приступов одышки, напоминающими приступ бронхиальной астмы.

**Обтурация или компрессия бронхов, трахеи, гортани.** Могут возникать в связи с опухолями средостения. Удушье длительное, прогрессивно нарастает.

**Заболевания сердечно-сосудистой системы.** Часто сопровождаются одышкой, эпизодами нехватки воздуха, удушья. Эти синдромы могут сопровождаться признаками ишемии миокарда, сердечной недостаточности, нарушениями ритма и проводимости.

**Тромбоз эмболии легочной артерии** может сопровождаться симптоматикой, подобной бронхиальной астме с приступом удушья, бронхоспазмом. Следует учитывать заболевания, предрасполагающие тромбоз эмболии: венозные тромбозы, флебиты вен голени, таза; кровохарканье, ЭКГ и рентгенологические признаки острой перегрузки правых отделов сердца.

**Узелковый периартериит.** Часто сопровождается приступами удушья, эозинофилией. Однако в отличие от бронхиальной астмы отмечаются другие признаки васкулита, быстрое прогрессирование сердечной недостаточности, развитие инфарктов миокарда, инсульта, поражения почек, высокая артериальная гипертензия.

**Заболевания соединительной ткани** (СКВ, системная склеродермия, ревматоидный артрит) часто сопровождаются бронхообструктивным синдромом.

**Опухоль, продуцирующая серотонин, брадикинин, гистамин** может сопровождаться симптоматикой похожей на приступ бронхиальной астмы. В этом случае при обследовании выявляют новообразование чаще в легких или кишечнике.

**Глистные инвазии.** Могут сопровождаться синдромом обструкции бронхов, напоминающим приступ бронхиальной астмы. Подобные приступы возникают при аскаридозе, анкилостомозе, шистосомозе и инвазии др. паразитов.

**Прочие заболевания, с которыми следует дифференцировать бронхиальную астму**

1. Дигормональные изменения. При целом ряде эндокринных нарушений отмечается синдром одышки, например при тиреотоксикозе, гипотиреозе. Иногда одышка обусловлена повышением артериального давления.
2. Рефлекторный бронхоспазм, обусловленный висцеро-висцеральными рефлексами при язвенной болезни, хроническом холецистите.
3. Объемные процессы в головном мозге.
4. Синдром Хаммена-Рича (фиброзирующий альвеолит).
5. Митральный порок с преобладанием стеноза.
6. Болезнь Аэкса.
7. Системный мастоцитоз. Пролиферация тучных клеток. Симптомы связаны с выделением большого количества гистамина.
8. Истерия.
9. ТЭЛА.

### **Лечение бронхиальной астмы**

Цель – восстановление или поддержание нормальной функции дыхательных путей, устранение активности воспалительного процесса, предотвращение приступов и необратимой обструкции, смертельного исхода.

Основные части программы лечения:

- Обучение больных (дополнительно: у детей – родителей, у пожилых – ближайших родственников)
- Оценка и мониторинг тяжести БА
- Элиминация (удаление) триггеров
- Разработка плана медикаментозной терапии для постоянного лечения
- Разработка плана лечения в период обострения
- Обеспечение регулярного наблюдения

### **Охранительный режим и программа обучения**

Обучение больного и родственников: элиминации аллергенов, устранению провоцирующих факторов, правилам поведения, режиму, питанию, условиям работы, методам и средствам оказания самопомощи, контролю за эффективностью терапии.

Рационально создание "астма-школ", где под руководством врачей больные получают необходимую информацию.

### **Диета**

### **Контроль за состоянием пациента с помощью пикфлоуриметров**

**Пикфлоуриметры (Пикфлоуметры)** измеряют пиковую скорость выдоха (ПСВ), максимальную скорость, с которой воздух может выходить из дыхательных путей во время форсированного выдоха после полного вдоха. Пикфлоуметры - портативные и недорогие приборы, могут применяться в условиях поликлиник, больниц, дома, на ра-



боте, помогают рано определить нарастание бронхиальной обструкции и начать профилактическое применение препаратов. Это связано с тем, что изменения ПСВ возникают задолго до появления клинически значимых симптомов.

## **Основные лекарственные средства, применяемые при лечении больных бронхиальной астмой**

### **Бронходилататоры**

**$\beta_2$ -симпатомиметики.** Активация  $\beta$ -адренорецепторов сопровождается дилатацией бронхиального дерева. Действие опосредуется через повышение внутриклеточной концентрации цАМФ.

**$\beta_2$ -симпатомиметики короткого действия.** Действие до 6 часов. Применяют для купирования приступов удушья.

Сальбутамол (вентолин, вентодиск). Выпускается в виде дозированного аэрозоля. Фл. по 200 доз. Доза - по 0,1 мг. Таблетки 2 мг и 4 мг.

Вентодиск - порошок для ингаляций.

Тербуталин (бриканил). Таблетки 0,0025 г 2-3 раза в день. 0,05% раствор подкожно по 0,5-1 мл 2-3 раза в сутки. Аэрозоль по 0,25 мг.

Фенотерол (беротек). Менее селективен к  $\beta_2$ -рецепторам. Выпускается в аэрозоле 300 доз по 0,2 мг. Эффект до 7-8 часов. Ингаляции по 2 дозы не чаще 2-4 раз в сутки.

Орципреналин (алупент, астмопент). Мало селективен к  $\beta_2$ -рецепторам.

Ингаляции по 0,5 мг - 2 дозы. Или по 0,5-1 мл 0,05% раствора подкожно, внутримышечно, внутривенно капельно.

Ипратрол (сульфат гексопреналина). Аэрозоль по 0,2 мг. Ампулы 2 мл 1% раствора.

Броксотерол - стимулятор  $\beta_2$ -рецепторов нового поколения. В 6 раз более эффективен, чем сальбутамол.

Побочные эффекты  $\beta_2$ -стимуляторов: головная боль, тахикардия, нарушения ритма сердца, повышение АД. Обусловлены стимуляцией  $\beta_1$ -рецепторов.

Частое применение  $\beta_2$ -стимуляторов приводит к перевозбуждению рецепторного аппарата и уменьшению эффективности лечения. Восстановление происходит после назначения эуфиллина и глюкокортикостероидов.

**Длительно действующие  $\beta_2$ -стимуляторы.** Эффект более 12 часов. Применяют для профилактики приступов удушья. Препараты: волмакс, спиропент, сальгос, салметерол, сервент.

**Неселективные симпатомиметики.** Действие: стимулирует  $\beta_1$  и  $\beta_2$ -адренорецепторы. Обладают выраженным кардиотоническим эффектом. Для поддерживающего лечения не применяются. Могут использоваться при купировании приступа удушья или симптоматической терапии в стационаре. Препараты: адреналин, изадрин, изопреналин.

**Метилксантины.** Ингибиторы фосфодиэстеразы. Угнетение фосфодиэстеразы (преимущественно III и IV типов) сопровождается повышением в клетках цАМФ. В результате возникает расслабление гладкой мускулатуры бронхов, возбуждение ЦНС. В последнее время показано, что фосфодиэстеразные рецепторы IV типа локализируются на поверхности «клеток воспаления» (эозинофилов, нейтрофилов и др.), что объясняет иммуномодулирующий и противовоспалительный эффекты метилксантинов.

Применяют в комплексной терапии больных бронхиальной астмой для предупреждения и купирования приступов удушья.

#### **Метилксантины короткого действия**

Эуфиллин, аминофиллин. Длительность действия 3-6 часов. Разовая доза 2,4% раствор 10-15 мл. Суточная доза до 2 г в сутки.

Токсические эффекты теофиллина: тошнота, рвота, боль в животе, тахикардия, гипотензия, головная боль, бессонница, тремор, судороги, остановка сердца и возможна смерть.

**Метилксантины пролонгированного действия.** Эффекты более 12 часов. Применяют для профилактики приступов при среднетяжелой и тяжелой БА. Применяют 1-2 раза в сутки. Препараты: теопек, теостат, ретафил, эуфилонг, теобиолонг, комбитек (200 мг теофиллина и 8 мг сальбутамола).

#### **Холинолитики**

М-холинолитики являются конкурентными антагонистами ацетилхолина, блокируют мускариновые рецепторы и тем самым устраняют эффекты парасимпатикотонии на постсинаптические рецепторы гладкой мускулатуры и снижают образование слизи в бронхах.

Ипратропиума бромид (Атровент). Ингаляции. Продолжительность действия - 4-6 часов, ингаляции до 4 раз в сутки.

Трентол. Ингаляции. Препарат ингалируют 2 дозы 3 раза в день. Длительность эффекта до 6 часов.

Тиотропиум бромид. Длительность бронходилатации после ингаляции составляет 24 часа.

Беродуал: атровент 0,02 мг и беротек 0,05 мг.

Вентилан (окситропиума бромид).

Преимуществом ингаляционных антихолинергических препаратов является минимальная частота и выраженность нежелательных явлений. Самое актуальное из них – сухость во рту.

Алкалоиды красавки. Солутан - комбинированный препарат, содержит алкалоиды красавки, эфедрин, натрия йодид и др., атропин, метацин, платифиллин – для предупреждения приступов бронхиальной астмы не применяется.

#### **Антимедиаторы**

Препараты стабилизируют клеточные мембраны, угнетают выделение медиаторов аллергии. Являются базисными средствами, применяемыми для предупреждения приступов БА (но не для купирования!).

Интал (хромогликат натрия). Предотвращает выброс медиаторов воспаления из базофилов крови и тканей, макрофагов, эозинофилов, нейтрофилов, моноцитов. Применяют при всех формах БА. Ингаляции по 20 мг 4-6 раз в сутки.

Кетотифен (задитен, кетастма, астафен, позитан).

Недокромин натрия (тейлед) - по механизму действия близок к инталу, однако по эффективности существенно превосходит его.

Азеластин - аналог кетотифена.

Комбинированные препараты: дитек: интал 1 мг и беротек 0,05; аэроком (интал и сальбутамол в аэрозоле).

#### **Антилейкотриеновые препараты**

В руководстве по лечению БА Национального института здоровья США в 1997 г. в список средств, используемых для лечения БА легкой степени тяжести (шаг 2), включен новый класс противоастматических лекарств – антилейкотриеновые препараты. Эти лекарства включают в себя антагонисты цистеиниловых рецепторов и ингибиторы синтеза ЛТ.

### **Механизмы действия ГКС и антилейкотриеновых препаратов**

Блокирование рецепторов к  $cysLT_1$  или ингибирование 5-липоксигеназы или 5-липоксигеназуактивирующего белка.

Препараты повышают объем форсированного выдоха за 1 с ( $ОФВ_1$ ), снижают частоту появления симптомов БА в дневное и ночное время, а также потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия. Антилейкотриеновые препараты эффективны в лечении больных с аспириновой формой БА, при которой лейкотриеновый механизм является основным в формировании симптомокомплекса.

### **Классификация антилейкотриеновых препаратов**

- I. ингибиторы 5-липоксигеназы (зилеутон, генлеутон).
- II. ингибиторы белка, активирующего 5-липоксигеназу (МК-886, МК-0591, BAYx1005).
- III. конкурентные антагонисты цистеиновых рецепторов (зафирлукаст, монтелукаст, пранлукаст, побилукаст, верлукаст).
- IV. конкурентные антагонисты лейкотриена B<sub>4</sub>.

Препараты:

**Зафирлукаст** является конкурентным антагонистом  $cysLT$ -рецепторов, блокирует противовоспалительное действие  $cysLT$ . Селективный конкурентный ингибитор рецепторов LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>. Выпускается в виде таблеток в дозе 20 мг. В начале лечения пациентам старше 12 лет назначают препарат по 1 таблетке (20 мг) 2 раза в сутки. Такая же доза обычно является и поддерживающей. Больший эффект может быть получен при дозе 40 мг 2 раза в сутки.

**Монтелакаст** (Montelukast -Singulair). Доза взрослого – 10 мг на ночь. Преимуществом этой формы является то, что она жуеться, применяется один раз в день, не имеет серьезных побочных эффектов.

Основные показания к применению антилейкотриеновых препаратов являются легкое течение бронхиальной астмы, где они могут применяться в виде монотерапии и в комбинированной терапии более тяжелых проявлений заболевания.

### **Антагонисты кальция**

Гиперчувствительность бронхов реализуется механизмом изменения активности кальциевых каналов. Применяют коринфар. 10 мг 3 раза в сутки. Мало эффективен, но может применяться при бронхиальной астме физического усилия.

### **Глюкокортикостероидные средства**

Наиболее мощные противовоспалительные средства. Механизмы действия: подавление местной воспалительной реакции; снижение экссудации; снижение проницаемости капилляров, снижение активности полиморфноядерных нейтрофилов. Применяются в виде ингаляционных форм и перорально.

Ингаляционные формы плохо всасываются, и вызывают мало побочных эффектов. Не отмечено существенных реакций ингаляционных стероидов при дозах менее

чем эквивалент 400 мкг беклометазона в день. Они применяются с целью длительного контроля симптомов и для подавления воспаления бронхиального дерева. Они блокируют поздний астматический ответ на аллергены; снижают гиперреактивность дыхательных путей; ингибируют продукцию цитокинов, адгезию активации белков, миграцию и активацию клеток воспаления; реверсируют нарушения регуляции и снижение чувствительности бета 2-рецепторов.

Ингаляционные формы: беклометазон, триамцинолон, флунизолит (flunisolide), флутиказон (fluticasone) и буденозид.

**Ингаляционные средства.** Применяют при БА среднего и тяжелого течения. Ингаляции 400-1000 мкг сутки. Основные выпускаемые препараты: беклометазон, триамцинолон, флунизолит (flunisolide), флутиказон (fluticasone) и буденозид.

Наиболее эффективен флунизолит (ингакорт). Это новый фторпроизводный кортикостероидный препарат. Применяют ингаляционно. Обладает высокой активностью и малой системной биодоступностью. Только 39% препарата поступает в системный кровоток. Кроме этого, препарат быстро разрушается в печени.

Будесонид (бенакорт) - порошок из капсул. Ингалируют по 200 мкг на вдох. Суточная доза 400-600 мкг. Будесонид выпускается и в виде суспензии (Пульмикорт суспензия).

Флутиказона пропионат (торговое название – Фликсотид) – ингаляционный глюкокортикостероид, обладающий высокой селективностью и сродством к глюкокортикостероидным рецепторам и мощной местной противовоспалительной активностью. Выпускается в виде дозированного аэрозоля для ингаляций, не содержащего фреон, содержащего 60 ингаляционных доз по 50, 125 и 250 мкг препарата в одной дозе, а также в виде порошка в ротациках, предназначенных для применения с дисккалером. Одна ингаляционная доза препарата в виде порошка может содержать 50, 100, 250 или 500 мкг флутиказона пропионата.

Беклометазона дипропионат (бекотид, бекломет, бекодиск). Ингаляции по 200 мкг 2 раза в сутки. Суточная доза 800 мкг в сутки.

Бекломет 250. Применяют в дозе 2 вдоха 3-4 раза в сутки с помощью спейсера. Суточная доза 1500 мкг/сутки.

#### **Пероральные глюкокортикостероидные средства.**

Могут применяться короткими курсами (3-10 дней) для достижения контроля при острых астматических приступах. Применяются и для длительного профилактики симптомов при тяжелой персистирующей астме для сдерживания и редукции воспаления. Системные кортикостероиды могут повысить сниженную чувствительность  $\beta_2$ -рецепторов.

Назначают в комплексной терапии тяжелого течения бронхиальной астмы 2/3-3/4 дозы утром - в 7-8 часов, остальное - в 18-20 часов. Возможно: одну дозу ГКС утром в 7-8 часов через день.

Основные препараты: преднизолон, метилпреднизолон (Solu-Medrol), триамцинолон, полкортолон.

Пролонгированные средства: дипроспан, флостерон, кеналог, метипред.

Отмена ГКС. После длительной терапии дозу уменьшают на 10% в неделю. Относительно быстро с дозы 40 мг - по 5 мг в неделю. А при достижении 10 мг пробно медленно: 2-2,5 мг в неделю.

**Моноклональные антитела.** Действуют селективно в отношении человеческих IgE на поверхности тучных клеток и базофилов.

**Омализумаб (Omalizumab Xolair).** Рекомбинантное ДНК – производное гуманизированное IgG моноклональное антитело, связывающееся селективно с человеческим IgE на поверхности тучных клеток и базофилов. Снижает освобождение медиаторов, реализующих ответ на действие аллергена. Применяют при среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астме у пациентов, которые реагируют на постоянно действующие аллергены, неэффективности ингаляционных кортикостероидов. Назначают 150-375 мг подкожно каждые 2-4 недели. В связи с повышенной вязкостью необходимо вводить медленно в течение более 5-10 секунд; не вводить более 150 мг в одно место инъекции. Доза и частота инъекций устанавливаются по содержанию общего IgE (МЕ/мл).

### **Отхаркивающие средства и муколитики**

При БА повышение секреции и вязкости мокроты является одним из ведущих элементов патогенеза. В связи с этим применение муколитиков и отхаркивающих средств является патогенетически обоснованным. Необходимо достаточное количество жидкости, щелочных или хлоридно-натриевых минеральных вод. Кроме этого могут применяться:

Калия иодид 1-10% по 1 столовой ложке 3-6 раз в сутки с молоком. Ингаляции 1,5% раствора.

Бромгексин (бисольвон, флегамин). Таблетки 0,008 г или 2 мл 2-3 раза в сутки.

Амброксол (лазолван) - метаболит бромгексина. Таблетки 30 мг, по 1 мл в ингаляциях.

Лазолван-ретард. Капсулы по 0,075 г 1 раз в сутки.

Ликорин. 0,1-0,2 мг 3-4 раза в сутки.

### **Десенсибилизирующие средства**

Применяют при аллергической и некоторых вариантах псевдоаллергической БА.

В период затухания, обострения, ремиссии. Препараты: гистаглобулин, спленин, аллергоглобулин.

Хорошо десенсибилизирует аутосеротерапия, эритро- и леколизаты, аутогистосеротерапия (аутосыворотка + гистамин). Применяют по индивидуальным схемам.

### **Специфическая иммунотерапия**

Проводится в период ремиссии. Это единственный метод, позволяющий вылечиться. Показания: аллергическая (атопическая) форма БА легкой и средней тяжести; доказанная пробами роль конкретного аллергена; невозможность исключения контакта с аллергеном.

Противопоказания: тяжелые сопутствующие заболевания, поливалентная аллергия.

Результаты - у 85% больных стойкая ремиссия.

Специфическую иммунотерапию экстрактами неуставленных антигенов (домашняя пыль, бактерии, пища, *Candida albicans*, остатки насекомых, другие пылевые частицы) более не проводят.

### **Антибактериальная, противогрибковая и противовоспалительная терапия**

Показания: иммунодефицитная форма, инфекционно-опосредованная БА, грибковая и вирусная инфекция; синуситы, фарингиты, гнойная мокрота, лихорадка, ускоренное СОЭ, лейкоцитоз.

### **Психотерапевтические мероприятия**

Показаны всем, однако в основном при нервно-психическом варианте БА. Из медикаментозных средств применяют седуксен, элениум, мепробролат и др.

При лечении сопутствующих заболеваний у больных с бронхиальной астмой **противопоказано использовать:**

1. Пилокарпин - парасимпатомиметик, увеличивает бронхиальную секрецию через М-холинорецепторы.
2. Физостигмин - ингибитор холинэстеразы.
3. Бета-адреноблокаторы.
4. Препараты раувольфии.

### **Немедикаментозные методы лечения БА**

Доказано благоприятное воздействие их на предупреждение приступов, уменьшение степени их тяжести. При применении ряда немедикаментозных методов лечения удается уменьшить потребность в медикаментозных средствах.

#### **Острый период БА**

Электрофорез с бронхолитиками, антимадиаторами.

УВЧ.

УФО.

Пиротерапия.

Ультразвук на надпочечники, область селезенки. Дециметровые волны.

#### **Период ремиссии**

УВЧ.

Общее УФО.

Индуктотермия.

Электрофорез.

УЗ на грудную клетку.

Иглорефлексотерапия.

Разгрузочная диета.

УФО крови.

ЛФК, дыхательная гимнастика.

Санаторно-курортное лечение.

Климато- и спелеотерапия.

Массаж.

Дыхательная гимнастика по Бутейко - метод волевого управления дыханием.

#### **Прочие немедикаментозные методы лечения БА**

Гемосорбция - эффективна при атопической БА, поливалентной аллергии.

Иммунсорбция - на сорбенте иммобилизованы аллергены домашней пыли.

Плазмаферез. Энтеросорбция. Лазерное облучение и УФО крови.

Соляные копи

В последние годы все чаще используются камеры, создающие определенный микроклимат. Основным лечебным фактором является высокодисперсный аэрозоль натрия хлорида. Рядом авторов доказано иммунокорригирующее и гипосенсибилизирующее действие.

Лечебная физическая культура, все виды массажа (вибромассаж, подводный душ-массаж) стали неотъемлемой частью терапии, реабилитации и профилактики обострения бронхиальной астмы. Эти мероприятия оказывают неспецифическое воздействие на организм ребенка, устраняют патологические сдвиги в работе кардиореспираторной системы, повышают функциональные возможности растущего организма. перекисного окисления липидов и иммунологические показатели.

Лечебная гимнастика способствует улучшению дренажной функции бронхов, активизирует трофические процессы в тканях, способствует обучению управлять своим дыханием.

Иглорефлексотерапия весьма эффективна, способствует дилатации бронхиального дерева, активизирует гипоталамо-надпочечниковую систему, оказывает иммуномодулирующее действие.

Лазерное воздействие инфракрасного диапазона обладает бронхорасширяющим действием, улучшает легочный кровоток, способствует коррекции процессов перекисного окисления липидов и иммунологические показатели.

Коррекция психологических расстройств – тревоги, депрессии, боязни физических нагрузок, формирование адекватного отношения к болезни.

Хорошие результаты отмечены при восстановительном санаторном лечении на средне-высокогорных курортах.

## **Ступенчатая схема лечения БА**

### **Ступень 1: Нетяжелая**

Ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия, применяющиеся "по требованию" не более 3 раз в неделю.

Ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия или кромолин, применяющийся перед физической нагрузкой или предстоящим воздействием антигена.

### **Ступень 2: Умеренная**

Ежедневное введение ингаляционных противовоспалительных препаратов:

Сначала: ингаляционные кортикостероиды по 200-500 мкг, или недокромил (у детей начинают с применения кромолина).

При необходимости: ингаляционные кортикостероиды по 400-750 мкг (или, особенно при наличии симптомов в ночное время, переходят на 3 ступень с добавлением бронходилататоров длительного действия).

Ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия, вводимые "по требованию", но не чаще 3-4 раза в день.

### **Ступень 3: Умеренная**

Ингаляционные кортикостероиды ежедневно по 800-1000 мкг (более 1000 мкг под наблюдением специалиста).

Пролонгированные теофиллины, пероральные бета2-агонисты длительного действия, особенно, при наличии симптомов в ночное время; возможно применение ингаляционных холинолитиков.

Ингаляционные бета2-агонисты короткого действия, вводимые "по требованию", но не более 3-4 раз в день.

#### **Ступень 4: Тяжелая**

Ингаляционные кортикостероиды ежедневно по 800-1000 мкг (более 1000 мкг под наблюдением специалиста).

Пролонгированные теофиллины, пероральные  $\beta_2$ -агонисты, или ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты длительного действия, особенно, при наличии симптомов в ночное время; возможно сочетание с ингаляционными  $\beta_2$ -агонистами короткого действия, возможно применение ингаляционных холинолитиков и кортикостероидов перорально (через день или 1 раз в день) и ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов короткого действия "по требованию" до 3-4 раз в день.

#### **"Шаг вниз"**

Если на той или иной ступени получен хороший лечебный эффект, то возможен осторожный переход на более низкую ступень с тем, чтобы определить минимально необходимый объем терапии для поддержания достигнутого эффекта.

Следует рассказать больным о симптомах, которые указывают на ухудшение состояния при астме, а также о мерах, которые следует предпринять в таких случаях.

#### **Характер течения бронхиальной астмы.**

Течение бронхиальной астмы характеризуется обострениями и ремиссиями. Длительно длительные спонтанные ремиссии, иногда на много лет отмечаются у 20 % пациентов. Периоды улучшения состояния различной длительности бывают у 40 % больных.

#### **Профилактика бронхиальной астмы**

Основным фактором риска развития бронхиальной астмы является экзогенное воздействие, особенно у маленьких детей, табачного дыма и бытовых аллергенов (таких, как домашние клещи в постельных принадлежностях, коврах и мягкой мебели; аллергены кошек и тараканов), а также влияние химических раздражающих веществ на рабочем месте. Поэтому полезным, прежде всего для детей, имеющих семейный анамнез астмы или атопии, является исключение курения родителей, контактов с домашним клещом и другими источниками бытовых аллергенов, такими как кошки и тараканы.

У детей наиболее значимыми являются: исключение аэроаллергических нагрузок, исключение влияний табачного дыма.

У детей с отягощенным анамнезом в отношении бронхиальной астмы и др. аллергических заболеваний, наличии атопического дерматита, аллергического ринита, повышении общего уровня IgE в крови в сочетании с повышенным уровнем специфических IgE к коровьему молоку, куриному яйцу, аэроаллергенам, сенсibilизации к пыльце, домашней пыли необходима превентивная терапия. Для этого может использоваться цетиризин в дозе 0,25 мг/кг в сутки.

Третья профилактика бронхиальной астмы заключается в устранении контакта с аллергенами и поллютантами. Значительна роль здорового образа жизни, профилактики респираторных инфекций, санации ЛОР-органов. При наличии сенсibilизации к продуктам питания рационально выполнение диетических ограничений. Необходима осторожность в применении у больных бронхиальной астмой пенициллина, нестероидных противовоспалительных средств. С целью профилактики рецидивов респираторной инфекции целесообразна вакцинация против гриппа, пневмонии (вакцина Пневмо-23 и др.).



### **Факторы повышенного риска смерти от бронхиальной астмы**

- Тяжелое течение заболевания, с частыми рецидивами.
- Повторные астматические статусы в анамнезе; наличие в предшествующие 12 месяцев приступа, требовавшего реанимационного пособия.
- Врачебные ошибки:
  - передозировка ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов,
  - позднее назначение кортикостероидных препаратов,
  - передозировка теофиллина,
  - недооценка тяжести течения астмы,
  - отсутствие или неэффективные схемы плановой терапии кортикостероидами,
  - отсутствие письменных инструкций у больного и членов его семьи по неотложной терапии приступа.
- Подростковый возраст больного.
- Низкий социальный, культурный, экономический уровень семьи.

### **Причины летальных исходов**

Летальность от бронхиальной астмы невысока и составляет 5 случаев на 10000 пациентов. Летальность выше в тех странах, где уровень оказания медицинской помощи ниже.

## Схема лечения обострения бронхиальной астмы в домашних условиях

### Оценка тяжести

ПСВ < 80% от должного или наилучшего для данного больного значения. Клинические симптомы: кашель, одышка, свистящие хрипы, чувство заложенности в груди, участие в акте дыхания вспомогательных мышц.

### Начало лечения

Ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия (допустимо применение до 3 раз в течение 1 часа)

Хороший эффект терапии <u>Нетяжелый приступ</u>	Неполный эффект терапии <u>Среднетяжелый приступ</u>	Неудовлетворительный эффект терапии <u>Тяжелый приступ</u>
<p>Если ПСВ &gt; 80% от должного или наилучшего, для данного больного, значения. Эффект от лечения <math>\beta_2</math>-агонистами сохраняется в течение 4 часов.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Следует продолжать введение <math>\beta_2</math>-агонистов каждые 3-4 часа в течение 24-48 часов</li> </ul>	<p>Если ПСВ 60-80% от должного или наилучшего, для данного больного, значения</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Добавление к лечению пероральных кортикостероидов</li> <li>• Продолжение введения <math>\beta_2</math>-агонистов.</li> <li>• Контроль эффективности лечения врачом</li> </ul>	<p>Если ПСВ &lt; 60% от должного или наилучшего, для данного больного, значения</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Добавление к лечению пероральных кортикостероидов</li> <li>• Немедленно повторить введение <math>\beta_2</math>-агонистов</li> <li>• Немедленная транспортировка в отделение неотложной терапии</li> </ul>
<p>Контроль лечащего врача для отработки дальнейшей тактики лечения</p>	<p>Срочная консультация врача для выполнения неотложных мер в случае недостаточной эффективности проводимых мероприятий</p>	<p>Госпитализация в отделение неотложной терапии</p>

## Схема лечения обострения бронхиальной астмы в стационаре

**Оценка тяжести:** анамнез, физикальное обследование (аускультация, участие в акте дыхания вспомогательных мышц, частота сердечных сокращений дыхания), ПСВ или ОФВ1, газометрия крови у больного с тяжелым приступом и другие исследования по показаниям.

### Начальное лечение

Ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты короткого действия через небулайзер. Кислород для достижения показателя насыщения артериальной крови кислородом  $>90\%$ .

Системное введение кортикостероидов, если нет немедленного ответа на лечение, или больной недавно принимал стероиды, или приступ удушья тяжелый.

Седативные препараты противопоказаны при лечении приступов.

### Повторные исследования

Физикальное, измерение ПСВ, газометрия крови, другие - по показаниям.

Приступ средней тяжести	Тяжелый приступ
<p>ПСВ=60-80% от должного или наилучшего для данного больного значения.</p> <p>Физикальное обследование: умеренная выраженность симптомов, участие вспомогательных мышц в акте дыхания.</p> <p style="text-align: center;"><b>Лечение</b></p> <p>*<math>\beta_2</math>-агонисты ингаляционно каждый час.</p> <p>*Кортикостероиды возможны при недостаточном ответе на <math>\beta_2</math>-агонисты.</p> <p>Лечение продолжать до 3-х часов, чтобы убедиться, что наступило улучшение.</p>	<p>ПСВ&lt;60% от должного или наилучшего для данного больного значения.</p> <p>Физикальное обследование: тяжелые симптомы в покое, положение ортопноэ.</p> <p>Анамнез: больной из группы высокого риска.</p> <p>Нет улучшения от начальной терапии.</p> <p style="text-align: center;"><b>Лечение</b></p> <p>*<math>\beta_2</math>-агонисты ингаляционно каждый час и ингаляционные кортикостероиды.</p> <p>*Парентеральное введение <math>\beta_2</math>-агонистов, и/или теофиллина.</p> <p>*Возможно применение холинолитиков.</p> <p>*Кислород.</p> <p>*Системное введение кортикостероидов.</p>

Хороший ответ:	Неполный ответ в течение 1-2 часов:	Плохой ответ в течение 1 часа:
<p>Эффект сохраняется более часа.</p> <p>Физикальное обследование: норма.</p> <p>ПСВ <math>&gt;70\%</math>.</p> <p>Насыщение крови кислородом <math>&gt;90\%</math>.</p>	<p>Состояние расценивается как угрожающее.</p> <p>Физикальное обследование: средняя выраженность симптомов.</p> <p>ПСВ <math>&gt;50\%</math>, но <math>&lt;70\%</math></p> <p>Не повысилось насыщение крови кислородом.</p>	<p>Состояние расценивается как угрожающее.</p> <p>Физикальное обследование: тяжелые симптомы, больной заторможен, дезориентирован.</p> <p>ПСВ <math>&lt;30\%</math></p> <p><math>PCO_2 &lt;45</math> мм.рт.ст.</p> <p><math>PO_2 &lt;60</math> мм.рт.ст.</p>

Улучшение	Состояние без выраженной динамики	Ухудшение
Выписка из стационара. Разрабатывается план амбулаторного лечения, если ПСВ >50%, от должного или наилучшего значения и держится на этом уровне на фоне применения пероральной и ингаляционной терапии	Оставить в клинике *Системные кортикостероиды в/в, перорально. *Ингаляционные $\beta_2$ -агонисты или их комбинация с ингаляционными холинолитиками. *Внутривенное введение аминофиллина. *Кислород Мониторинг ПСВ, газометрии крови, частоты сердечных сокращений, уровень теофиллинемии	Перевод в отделение интенсивной терапии. *Кортикостероиды в/в болюсом или капельно. *Ингаляции $\beta_2$ -агонистов и холинолитиков. *Решить вопрос о парентеральном введении $\beta_2$ -агонистов. * Внутривенное введение аминофиллина *Кислород. *Возможно применение интубации и искусственной вентиляции легких. Мониторинг ПСВ, газометрии крови, показателей сердечной деятельности. Возмещение объема циркулирующей крови.
Улучшение	Нет улучшения	
Выписка из стационара, если ПСВ >70%.	Направить в отделение реанимации	

**Небулайзер** – устройство, превращающее жидкое вещество в аэрозоль. Достоинство такой терапии – возможность доставки в легкие большей дозы препарата. В качестве энергии превращающей жидкость в аэрозоль используется воздух или кислород. Предпочтительнее кислород со скоростью 6-8 л/мин.

В качестве начальной дозы при купировании приступа удушья обычно используют сальбутамол в 1-й час 3 ингаляции по 2,4 мг (каждые 20 минут).

Новым методом лечения является постоянная небулизация (ингаляции в течение нескольких часов  $\beta_2$ -стимуляторов).

### **Классификация бронхиальной астмы в МКБ-10**

- R J45      Астма
- S J45.0    Астма с преобладанием аллергического компонента
- S J45.1    Неаллергическая астма
- S J45.8    Смешанная астма
- S J45.9    Астма неуточненная
- R J46      Астматическое статус [status asthmaticus].

## ЭМФИЗЕМА ЛЕГКИХ

Эмфизема легких - состояние, характеризующееся увеличением размеров воздушных пространств, расположенных дистальнее терминальных (не респираторных) бронхиол и сопровождающееся деструктивными изменениями альвеолярных стенок при отсутствии выраженных признаков пневмосклероза (Американское торакальное общество, ВОЗ).

### Распространенность

Больше, чем у 4 % общей популяции выявляются симптомы эмфиземы. У 30-40 % лиц, умерших в возрасте старше 30 лет морфологически выявляют различную выраженность эмфиземы легких. Чаще болеют мужчины старше 40 лет. У пожилых эмфизема является одним из наиболее значимых патологических состояний, ограничивающих жизнедеятельность.

### Причины эмфиземы легких

Основной причиной развития эмфиземы легких является дисбаланс в системе протеолиз-антипротеолиз.

#### Первичная эмфизема

- Обусловлена нарушением состава мукополисахаридов в легких.
- Генетический дефект образования эластина.
- Дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина.
- Ишемия и повреждение альвеол легких.
- Врожденный дефект структуры гликопротеинов.
- Нарушения уровня половых гормонов.

#### Экзогенные причины

Курение

Пыль

#### Вторичная эмфизема

Основная причина – обструктивный бронхит.

#### Классификация симпозиума фирмы "Ciba" (1959):

- 1) только расширение воздушных пространств:
  - а) неизбирательное распределение (компенсаторная эмфизема: эмфизема, связанная с частичной обструкцией главного бронха);
  - б) избирательное распределение с преимущественным поражением респираторных бронхиол (очаговая эмфизема, вызванная пылью);
- 2) разрушение стенок воздушных пространств:
  - а) неизбирательное распределение (панацинарная деструктивная эмфизема);
  - б) избирательное распределение с преимущественным поражением респираторных бронхиол (центрилобулярная эмфизема);
  - в) неравномерное распределение (неравномерная эмфизема).

**Первичная эмфизема легких** - сравнительно редкая форма диффузной деструктивной эмфиземы. Считают, что первичная эмфизема встречается чаще на Американском континенте, чем в Европе.

### **Патогенез первичной эмфиземы**

Связан с дефицитом  $\alpha_1$ -антитрипсина. Отмечается нарушение биологического равновесия между системой ингибиторов протеаз и системой самих протеаз. При бронхолегочном воспалении содержание  $\alpha_1$ -антитрипсина возрастает соответственно увеличению уровня протеаз. Осуществляется защита альвеолярных перегородок от повреждающего действия протеаз. При дефиците  $\alpha_1$ -антитрипсина протеазы, выделяемые лейкоцитами, макрофагами, не нейтрализуются. Их избыток разрушает не только микробные клетки, но и строма легкого. Развивается деструкция альвеолярных перегородок, возникает эмфизема панацинарного типа.

Выделены две формы наследственного дефицита  $\alpha_1$ -антитрипсина: гомозиготная и гетерозиготная. При гомозиготной форме дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина в сыворотке более выражен и стабилен. В случае гетерозиготного носительства гена дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина в сыворотке выражен меньше, различна степень недостаточности.

**Клиническая картина.** Первичная эмфизема, обусловленная дефицитом  $\alpha_1$ -антитрипсина, начинается с тяжелой одышки без кашля и мокроты у сравнительно молодых лиц, чаще в возрасте 30-40 лет, обоего пола.

Отмечается различная выраженность дыхательной недостаточности.

При прогрессировании заболевания формируется повышение давления в легочной артерии с последующим формированием легочного сердца.

### **Вторичные эмфиземы**

Патогенез развития эмфиземы тесно связан с развитием хронического бронхита. Нарушение бронхиальной проходимости приводит к нарушению эластического остова легочной ткани.

У больных с вторичной эмфиземой в клинической картине преобладают проявления основного заболевания, также отмечаются симптомы дыхательной недостаточности, повышения давления в легочной артерии и легочного сердца.

**Гипертрофическая, или викарная, или компенсаторная, эмфизема легких** - увеличение объема легкого после односторонней пневмонэктомии.

**Острое вздутие легких** - состояние, часто обратимое и возникающее при приступе бронхиальной астмы, при резких физических перегрузках, аспирации инородного тела с острой неполной обструкцией крупного бронха, утоплении.

Особо важную роль в клинике имеет вторичная деструктивная эмфизема, среди форм которой первое по значению место занимает диффузная эмфизема. В литературе она известна как обструктивная, obturационная, прогрессирующая, бронхитическая, эмфизема типа Б.

### **Патологическая анатомия**

Основным морфологическим критерием вторичной диффузной эмфиземы является деструкция респираторного отдела легких.

Патоморфологические изменения при вторичной диффузной эмфиземе характеризуются фиброзом альвеолярных стенок, обеднением их клетками, выпрямлением и группировкой эластичных волокон в стенках альвеол, что сопровождается увеличением объема полостей респираторного отдела легких.

### **Симптомы, диагностика**

Клиническая диагностика эмфиземы легких не представляет трудности. Выраженная одышка, бочкообразность грудной клетки, расширение и выбухание межреберных промежутков, сглаженность и выбухание надключичных впадин, уменьшение дыхательной экскурсии легких, коробочный перкуторный звук над легкими, уменьшение границ сердечной тупости, ослабленное дыхание - все классические симптомы эмфиземы, но отсутствие их не исключает наличия эмфиземы.

#### **Одышка**

Тягостное ощущение "нехватки" воздуха, затрудненного дыхания возникает в начале болезни только при значительной физической нагрузке, а затем, по мере прогрессирования болезни, становится постоянной.

Выраженность цианоза соответствует степени нарушения газового состава крови. В начале этих нарушений синюшность ограничивается конечностями, при выраженной гипоксемии цианоз распространяется на лицо, слизистые оболочки. Голубой оттенок языка послужил основанием к описанию "верескового" языка как клинического показателя гиперкапнии при эмфиземе.

**Бочкообразная грудная клетка** формируется вследствие расширения легких, увеличения их объема.

**Перкуссия легких** определяет опущение нижней границы легких, ограничение или отсутствие подвижности нижнего легочного края, исчезновение сердечной «тупости», коробочный перкуторный звук.

**Головокружения и обмороки** при вторичной диффузной эмфиземе возникают нередко. Это может быть связано с повышением внутригрудного давления во время кашля и нарушением венозного возврата. Предполагают также, что церебральные симптомы могут быть вызваны ишемией головного мозга вследствие артериальной гипотонии, усугубляющейся в период кашля.

Характерными **рентгенологическими симптомами** являются повышение прозрачности легочных полей и обеднение легочного рисунка в периферических отделах легких.

При вторичной диффузной эмфиземе рентгенологическая картина легких имеет свои особенности. Легочный рисунок в нижних отделах может казаться стученным. Это вызвано перибронхиальным и периваскулярным склерозом, свойственным хроническому бронхиту, а также расширением легочных артерий в случаях, осложненных легочной гипертензией. Следует заметить, что приведенные рентгенологические признаки вторичной диффузной эмфиземы отчетливо выявляются только при ее выраженной, тяжелой форме.

Надежным методом прижизненного распознавания вторичной эмфиземы является **трансторакальная биопсия** легочной ткани, однако этот метод едва ли может быть внедрен в широкую врачебную практику.

Можно выделить медленно и быстро прогрессирующие варианты течения эмфиземы.

**Околорубцовая эмфизема.** Развивается вокруг рубцово измененных участков легких, возникающих в результате пневмоний, туберкулеза и др. заболеваний. В развитии большое значение имеет регионарный бронхит. Околорубцовая эмфизема чаще пацинарная, ограничена областью рубца, рядом развиваются буллы разной величины.



**Младенческая долевая эмфизема.** Эмфизематозное изменение одной доли легкого у детей раннего возраста. Патогенез недостаточно изучен. Полагают, что заболевание развивается в результате атрезии бронхиальных хрящей с развитием клапанной обструкции, воспаления с обструкцией бронха.

**Односторонняя эмфизема - синдром Маклеода.** Описана W. Macleod в 1954 г. Протекает чаще без субъективных ощущений, выявляется только при рентгенологическом исследовании. Предполагается, что заболевание связано с перенесенным в детстве очаговым бронхитом или бронхиолитом. При морфологическом исследовании выявляется обструкция и облитерация бронхиол, гипертрофия стенок легочной артерии. Эмфизема носит панацинарный характер.

**Парасептальная эмфизема** - это очаг эмфизематозно измененной легочной ткани, прилежащей к участку уплотнения. Ее развитие обусловлено бронхиальной обструкцией на фоне очагового бронхита, бронхиолита. Течение обычно бессимптомно.

**Буллезная эмфизема** не рассматривается как отдельная форма. Развитие буллы, воздушной полости диаметром более 1 см, может сопровождать любую форму эмфиземы. Часто они возникают при околорубцовой и парасептальной эмфиземе, достигая нередко больших размеров.

#### Дифференциальная диагностика

Эмфизему легких в первую очередь необходимо дифференцировать с заболеваниями, сопровождающимися выраженной дыхательной недостаточностью, - тромбозом легочной артерии, первичной легочной гипертензией, синдромом Хаммена-Рича, сердечной недостаточностью.

В таблицах и представлены дифференциально-диагностические подходы диагностики первичной и вторичной эмфиземы легких.

**Характеристика эмфизематозного (А) и бронхитического (В) типов хронической обструктивной патологии легких (Fletcher С.М. и др., 1963 с дополнениями)**

Признаки	Тип	
	А (эмфизематозный)	В (бронхитический)
Конституция	Астеническая	Пикническая
Масса тела	Исхудание	Полнота
Цианоз	Не выражен	Выраженный
Хрипы в легких	Отсутствуют	Характерны
Ослабленное дыхание	Характерно	Нехарактерно
Количество мокроты	Скудная (может отсутствовать)	Обильная
Одышка	Выражена	Менее выражена
Толерантность к физической нагрузке	Резко снижена	Снижена в меньшей степени
Эритроцитоз	Отсутствует	Характерен
Гематокрит	Нормальный	Увеличен
Гипоксемия	Возникает только при нагрузке	Характерна
Гиперкапния	Отсутствует	Характерна
Правожелудочковая сердечная недостаточность	Развивается только в терминальном периоде	Характерна и развивается рано

Выраженная необратимая обструкция	Имеется	Имеется
Сопротивление на вдохе	Нормальное	Увеличенное
Общая емкость легких (ОЕЛ)	Увеличена	Нормальная или несколько снижена
Остаточный объем легких (ООЛ)	Резко увеличен	Увеличен
Растяжимость легких	Увеличена или нормальная	Снижена
Диффузионная способность легких	Снижена	Нормальная

**Дифференциально-диагностические критерии вторичной диффузной и первичной эмфиземы легких** (Л.Н.Царькова, В.А.Ильченко, 1991)

Признаки	Первичная эмфизема	Вторичная диффузная эмфизема
<b>Клинические</b>		
Анамнез	Начало болезни с одышки	Начало болезни с кашля
Возраст	30-40 лет	После 40 лет
Масса тела	Снижена или нормальная	Нормальная или повышена
Симптомы бронхита	Отсутствуют или умеренные	Выраженные
Толерантность к нагрузке	Резко снижена	Снижена в поздней стадии болезни
Легочная гипертензия	Отсутствует или поздняя	Ранняя
<b>Рентгенологические</b>		
Обеднение сосудистого рисунка на периферии	Есть	Нет
Признаки воспаления	Нет	Есть
<b>Функциональные</b>		
Выраженная необратимая обструкция	Есть	Есть
Сопротивление при вдохе	Нормальное	Увеличенное
Увеличение ОЕЛ	Характерно	Не бывает
Растяжимость легких	Увеличена	Снижена
Диффузионная способность легких	Резко снижена	Нормальная или незначительно снижена
Гипоксемия	Нет, только при нагрузке	Характерна, увеличивается при нагрузке
Гиперкапния	Нет, только при нагрузке	Характерна, увеличивается при нагрузке
DL/V*	Снижена	Нормальное, > 0,3
Морфологические изменения легких	Панацинарная эмфизема	Центриацинарная эмфизема Выраженный бронхит

Примечание: \* - отношение диффузионной способности к 1 л объема легких.

При рентгенологическом обследовании выявляется увеличение площади легочных полей, повышение их прозрачности, обеднение легочного рисунка, уплощение и низкое стояние и ограничение подвижности диафрагмы. На вдохе и выдохе отмечается

снижение градиента прозрачности легочной ткани. Грудная клетка в выраженных случаях бочкообразной формы, ребра располагаются горизонтально. Может наблюдаться деформация купола диафрагмы. Он приобретает зубчатый вид за счет обнажения мест прикрепления диафрагмы к ребрам. Реберно-диафрагмальные синусы широко раскрыты. Подвижность диафрагмы ограничена. На томограммах отмечается уменьшение калибра мелких артериол.

### **Лечение**

При первичной эмфиземе проводится симптоматическая терапия. С целью профилактики могут вводиться ингибиторы протеолитических ферментов. При раннем начале лечения может достигаться значительное снижение прогрессирования заболевания. Для диагностики необходимо исследование  $\alpha_1$ -антитрипсина у всех детей, склонных к рецидивирующим заболеваниям легких.

Применение ингибиторов  $\alpha_1$ -антитрипсина - новое направление в лечении первичной эмфиземы, обусловленной  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточностью. Экзогенный  $\alpha_1$ -антитрипсин вводится еженедельно в дозе 60 мг/кг.

Снижение прогрессирования поражения легких может достигаться путем противогриппозной профилактики, применении иммуностимуляторов в неблагоприятной эпидемиологической обстановке, применении закаливания.

При вторичной эмфиземе необходимо адекватное лечение основного заболевания (хронического обструктивного бронхита, бронхиальной астмы). Специального лечения эмфиземы не требуется.

При очаговой эмфиземе также не проводится специальное лечение. При повторяющихся пневмотораксах необходимо хирургическое лечение. Обширные эмфизематозные буллы также могут требовать оперативного лечения.

Во всех случаях необходимо медикаментозное и немедикаментозное лечение дыхательной недостаточности, легочного сердца. При тяжелой дыхательной недостаточности может возникнуть вопрос о пересадке легких.

### **Профилактика**

Заключается в профилактике развития обструктивного бронхита, и других ХНЗЛ, адекватная терапия обострений.

Профилактика первичной эмфиземы заключается в выявлении носителей дефицита  $\alpha_1$ -антитрипсина. Гомозиготным родителям рационально воздержаться от деторождения.

## Классификация эмфиземы легких в МКБ-10

- R J43 Эмфизема
- S J43.0 Синдром Маклеода
- S J43.1 Панлобулярная эмфизема
- S J43.2 Центрилобулярная эмфизема
- S J43.8 Другая эмфизема
- S J43.9 Эмфизема неуточненная
- S J98.2 Интерстициальная эмфизема
- S J98.3 Компенсаторная эмфизема
- R P25 Интерстициальная эмфизема и родственные состояния, возникшие в перинатальном периоде
- S P25.0 Интерстициальная эмфизема, возникшая в перинатальном периоде
- S P25.8 Другие состояния, связанные с интерстициальной эмфиземой, возникшие в перинатальном периоде

## ПНЕВМОНИИ

Под пневмониями понимают группу различных по этиологии, патогенезу и морфологической характеристике острых очаговых инфекционно-воспалительных заболеваний легких с преимущественным вовлечением в патологический процесс респираторных отделов и обязательным наличием внутриальвеолярной воспалительной экссудации (МКБ-10, 1992).

Из числа заболеваний ОП как отдельной нозологической формы исключены воспалительные процессы респираторных отделов, вызываемые неинфекционными факторами (альвеолиты и др.), а также аллергической природы («эозинофильная пневмония»). Они отнесены к другим классам болезней.

Поражения легких при воздействии проникающей радиации отнесены к лучевым поражениям, а "аллергическая пневмония" - к аллергиям дыхательных путей.

Воспаления легких, вызванные такими высоко контагиозными инфекциями, как чума, корь, краснуха, брюшной тиф, грипп и др., рассматриваются как одно из проявлений данного инфекционного заболевания.

### Частота встречаемости

Пневмонии относятся к одним из довольно часто встречающихся заболеваний – 10-15 на 10000 населения. В США ежегодно диагностируется 3 000 000-4 000 000 случаев внегоспитальных пневмоний, из которых более 900 000 госпитализируются. В 5 европейских странах (Великобритания, Франция, Италия, Германия, Испания) превышает число пневмоний в течение 1 года превышает 3 000 000 человек.

### Этиология и патогенез

Использование современных методик бактериологического исследования мокроты позволило установить, что основное значение в возникновении ОП принадлежит пневмококкам (I-IV, VI-XI, XIV, XIX и XXII серотипов), доля которых в общей структуре ОП может достигать 50%.

Микоплазма - 0,5-30%,

Хламидии – 10-20%,

Золотистый стафилококк - 5%,

Палочка Фридендлера - 3-8%,

Синегнойная палочка 3-8%,

Стрептококки 1-4%,

Легионеллы 1,4-15%,

Гемофильная палочка - 10%.

### Поступление микрофлоры в легочную ткань обусловлено:

- Ингаляцией возбудителей, содержащихся в воздухе.
- Аспирацией ротоглоточной флоры.
- Гематогенным или лимфогенным заносом инфекции (при сепсисе, эндокардите трикуспидального клапана или клапана легочной артерии, септическом тромбофлебите).
- Непосредственным распространением инфекции из пораженных органов (абсцесс печени, ранения грудной клетки).

Первые два пути поступления инфекции наиболее значимы. Микроаспирация секрета ротоглотки нормальный физиологический феномен, наблюдающийся у 70% здоровых

лиц, преимущественно во время сна. Однако при нормальном функционировании мукоцилиарной системы микробы активно выводятся и поражения легких не развиваются. Ингаляция микробного аэрозоля реже является причиной развития ВП. Основную роль играет при инфицировании облигатными возбудителями, например *Legionella* spp.

Развитие пневмонии возможно только при наличии повреждений защитных барьеров, снижении резистентности организма.

Инфекционный агент наиболее часто попадает в альвеолы через бронхи при развитии преходящих нарушений факторов местной защиты легких.

В этих случаях происходят функциональные и морфологические изменения мерцательного эпителия бронхов, уменьшаются синтез в них секреторного компонента IgA, содержание лизоцима и интерферона, угнетается фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов и гранулоцитов.

Факторами, способствующими развитию ОП, являются нарушения в иммунной системе, наблюдаемые при иммунодефицитных состояниях (терапия глюкокортикоидами и цитостатиками, лучевая терапия, СПИД и др.).

Все эти предрасполагающие факторы создают благоприятную почву для агрессии патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в респираторной системе легких, размножения возбудителей с развитием реактивной внутриальвеолярной инфильтрации и экссудации, с выделением инфекционных токсинов, приводящих (гематогенным, лимфогенным, нервно-рефлекторным путем) к поражению других органов и систем организма.

#### **Защитные барьеры дыхательной системы**

- Аэродинамическая фильтрация. Носовая полость, носоглотка, гортань, трахея и бронхи создают такой поток воздуха, при котором частицы, содержащихся в воздухе, оседают на стенках дыхательных путей.
- Рефлекторные механизмы (спазм гортани и бронхов, чихание, кашель), обеспечивающие удаление крупных частиц, инородных тел.
- Нарушения мукоцилиарной транспортной системы.

#### **Факторы, способствующие возникновению пневмонии:**

1. Вирусная инфекция. Приводит к повреждению и слущиванию эпителия с последующим нарушением мукоцилиарного транспорта и угнетению клеточного и гуморального иммунитета, нарушение активности альвеолярных макрофагов.

2. Обструкция бронхиального дерева. При хроническом обструктивном бронхите и бронхиальной астме происходит значительное нарушение дренажной функции бронхиального дерева.

3. Иммунодефицитные состояния. При недостаточности гуморального иммунитета - характерна пневмония, вызванные пневмококками и стафилококками, инфлюэнцей, кишечной палочкой, псевдомонасом.

При нарушении функции Т и В - лимфоцитов чаще встречаются пневмонии, вызванные стафилококком, грамотрицательной микрофлорой, вирусом простого герпеса.

Снижение локальной продукции иммуноглобулинов также является нарушением местной иммунной системы, способствующим возникновению пневмоний. В верхних дыхательных путях секретируется IgA, в нижних - IgG, IgA. Иммуноглобулины обеспечивают противовирусную защиту, препятствуют фиксации бактерий на слизистой, вызывают их склеивание и нейтрализуют их токсины.

4. Алкоголь. Пневмонии могут быть обусловлены: 1) снижением глоточного рефлекса и аспирацией ротоглоточной флоры; 2) развитием иммунодефицитных состояний в связи с нарушениями питания, развитием цирроза и панкреатита; 3) аспирацией желудочного содержимого во время рвоты.

5. Курение. Нарушает функцию реснитчатого эпителия, продукции слизи, угнетает функцию альвеолярных макрофагов. Токсические вещества, находящиеся в дыме вызывают отек слизистой оболочки с последующим нарушением дренажной функции бронхов.

6. Травмы грудной клетки, кифосколиоз. Ведут к гиповентиляции и нарушению дренажной функции бронхов. Кроме этого нарушается кашлевой рефлекс.

7. Послеоперационный период (после операций на органах брюшной полости, грудной клетки и др.). В связи с болью отмечается гиповентиляция, нарушение откашливания. После наркоза возникают расстройства мукоцилиарного транспорта, глоточного рефлекса. Создаются условия для аспирации содержимого глотки.

8. Застойная сердечная недостаточность. Нарушение кровообращения ведет к нарушению всех защитных факторов дыхательной системы.

9. Различные неспецифические воздействия на организм: стресс, переохлаждение и др. Механизмы этих воздействий неясны. Предполагается существенная роль ЦНС в нарушении функционального состояния дыхательной системы.

#### **Другие элементы патогенеза пневмоний**

**Нарушения микроциркуляции как системные, так и в очаге поражения.** Нарушения реологических свойств крови, повышение агрегации тромбоцитов и эритроцитов, нарушение фибринолиза приводят к активации (локальной, а в последующем и системных проявлений) ДВС синдрома. Возможно развитие мелких тромбозов легочной артерии.

**Активация перекисного окисления липидов.** Воздействие инфекции, интоксикации, гипоксии создают условия для активации ПОЛ клеточных мембран. В результате в тканях накапливаются токсические продукты: перекиси, гидроперекиси, жирные кислоты и т.д., ведущих к нарушению структуры и функции мембран.

**Рефлекторные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы.** Развитие снижения артериального давления, аритмии.

**Интоксикация.** Выраженность различна, от минимальных проявлений: слабости, головной боли до развития дистрофии миокарда, энцефалопатии, инфекционно-токсического поражения других внутренних органов (гепатиты, нефриты и др.) могут быть причиной инфекционно-токсического шока, ОПН, летального исхода.

#### **Классификация острых пневмоний**

##### **I. По этиологии**

1. Бактериальные (с указанием возбудителя).
2. Вирусные (с указанием возбудителя).
3. Орнитозные.
4. Риккетсиозные (легочные формы Ку-лихорадки).
5. Микоплазменные.
6. Грибковые (с указанием вида).
7. Смешанные (вирусно-бактериальные, бактериально-микоплазменные и др.).
8. Аллергические, инфекционно-аллергические.
9. Не установленной этиологии.

## **II. По патогенезу**

**1. Первичные.** Под первичной острой пневмонией понимают заболевание возникающее у человека со здоровыми легкими. При отсутствии заболевания других органов и систем, осложнением которых может быть пневмония.

**2. Вторичные.** Вторичная острая пневмония - это такая пневмония, которая возникает на фоне хронического заболевания бронхов или легких или является осложнением инфекционных заболеваний, лейкозов, сепсиса.

- а) связанные с циркуляторными расстройствами (в т.ч. инфарктная пневмония);
- б) связанные с аспирацией и сдавлением бронхов;
- в) травматические;
- г) после операций;
- д) токсические;
- е) термические;
- ж) связанные с воздействием других физических факторов;
- з) септические;
- и) связанные с обострением хронического обструктивного бронхита;
- к) прочие вторичные пневмонии.

## **III. Клинико-морфологическая характеристика:**

**1. Паренхиматозные:** а) долевые; б) очаговые.

**2. Интерстициальные.**

## **IV. По локализации и протяженности:**

**1. Односторонние (левосторонние и правосторонние)**

- а) тотальные поражения;
- б) долевые;
- г) сегментарные;
- д) субдольковые;
- е) центральные, прикорневые.

**2. Двухсторонние (с указанием протяженности).**

## **V. По тяжести**

- 1. Крайне тяжелые.
- 2. Тяжелые.
- 3. Средней тяжести.
- 4. Легкие и abortивные.

## **VI. По течению**

- 1. Острые.
- 2. Затяжные.

## **VII. По локализации**

Правое легкое: верхняя доля S1-3; средняя доля S4-5; нижняя доля S6-10.

Левое легкое: верхняя доля: S1-5; нижняя доля: S6-10.

**Классификация пневмоний, рекомендованная Европейским респираторным обществом и Американским торакальным обществом**

Недостаточная информативность, значительная продолжительность микробиологических исследований, затруднения при выделении культуры внутриклеточных возбудителей,



трудности в разграничении «микроба-свидетеля» и «микроба-возбудителя», распространенная практика приема антибактериальных препаратов до обращения за медицинской помощью до начала микробиологических исследований, не позволяют поставить этиологический диагноз у 50-70% больных, в связи с чем невозможно широкое практическое использование этиологической классификации пневмоний.

Альтернативой является классификация, учитывающая условия, развития заболевания, особенности инфицирования, а также состояние иммунологической реактивности больного. Правильный учет перечисленных факторов позволяет со значительной долей вероятности предположить спектр микрофлоры, вызывающей пневмонию и, что наиболее значимо, выбрать наиболее эффективный антибиотик.

**В соответствии с этой классификацией выделяют следующие виды пневмоний:**

- **Внебольничная** (домашняя, амбулаторная) - приобретенная вне лечебного учреждения пневмония
- **Нозокомиальная** (приобретенная в лечебном учреждении) **пневмония** (синонимы: госпитальная, внутрибольничная)
- **Аспирационная пневмония**
- **Пневмония у лиц с тяжелыми дефектами иммунитета** (врожденные иммунодефицитные состояния, ВИЧ-инфекция, ятрогенная иммуносупрессия и др.).

#### **Клинические проявления пневмоний**

Клинические синдромы, которые следует выделить при пневмонии:

1. Интоксикационный синдром (общая слабость, разбитость, головные боли, боли в мышцах, одышка, сердцебиение, бледность кожных покровов, снижение аппетита, инфекционно-токсический шок, ОПН, миокардиодистрофия, токсический гепатит).
2. Неспецифические проявления воспаления (озноб, жар, повышение температуры тела, изменения острофазовых показателей в крови: лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг, ускорение СОЭ, повышение уровня фибриногена, С-реактивного белка).
3. Синдром воспалительных изменений в легочной ткани (кашель, мокрота, укорочение перкуторного звука, усиление голосового дрожания, изменение и характера дыхания, появление влажных хрипов, характерные рентгенологические изменения).
4. Дыхательная недостаточность.
5. Проявления поражения других органов и систем (изменение сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, почек, нервной системы и др. сепсис, ДВС и др.).

#### **Основные симптомы**

Наличие пневмонии необходимо предполагать в тех случаях, когда у больного остро появляется кашель, мокрота, одышка, особенно если они сопровождаются лихорадкой. Следует отметить, что у лиц пожилого возраста на первый план могут выступать спутанность сознания, декомпенсация, обострение сопутствующих заболеваний. У пожилых часто отсутствует лихорадка.

**Кашель.** Появлению кашля иногда предшествует покашливание. В первые дни болезни кашель обычно сильный, сухой, мучительный, иногда до рвоты. С появлением мокроты кашель смягчается.

**Кровохарканье.** Кашель с отделяемой мокротой с различным объемом крови. Чаше прожилки крови.

**Мокрота** в первые дни болезни обычно скудная, слизистая, может содержать прожилки крови или равномерно окрашена кровью. В некоторых случаях имеет "ржавый" оттенок. В последующем количество мокроты увеличивается, она становится слизисто-гноющей. Выделение обильной гнойной мокроты может быть при абсцессе, мокрота с гнилостным запахом — при гангрене легкого.

**Боль в груди.** При пневмонии бывает парietальная боль, обусловленная межреберной миалгией или невралгией, она обычно локальная, усиливается при пальпации межреберий, а также при дыхании и некоторых движениях, наблюдается обычно в начале болезни, может быть весьма интенсивной.

Плевральная боль обусловлена сопутствующим плевритом. Усиливается при глубоком дыхании, выслушивается шум трения плевры. Боль может быть интенсивной, уменьшается, если больной лежит на стороне поражения.

Поражение диафрагмальной плевры часто ведет к сильной боли в животе, создающей картину «острого живота».

Паренхиматозная боль, неотчетливой локализации, обычно длительная и несильная наблюдается при массивном инфильтрате легких. Боль может отсутствовать у ослабленных больных.

**Одышка.** Характерна для массивных пневмоний. Ощущение нехватки воздуха возникает при частом кашле, учащении дыхания более 30 в минуту, в сочетании с цианозом и является признаком дыхательной недостаточности, наблюдается при тяжелой пневмонии.

Одышка может быть более отчетливой при сопутствующем хроническом бронхите, хронической сердечной недостаточности.

**Лихорадка.** У большинства больных повышение температуры не имеет характерных особенностей. Озноб наблюдается только в первый день лихорадки, продолжительность его варьирует. Начало заболевания с острой лихорадки отсутствует обычно у ослабленных больных и лиц пожилого возраста.

**Синдром уплотнения легочной ткани.** Усиление голосового дрожания, притупление перкуторного звука и бронхиальное дыхание являются признаками уплотнения легочной ткани. Уплотнение легочной ткани может развиваться быстро, даже в течение суток. Изменения обычно соответствует затенению при рентгенологическом исследовании.

**Синдром плеврального выпота.** Обнаруживается притупление перкуторного звука над зоной поражения, иногда выявляется косая верхняя граница с наивысшей точкой на задней подмышечной линии, отсутствие или резкое ослабление везикулярного дыхания являются важными признаками плеврального выпота, наличие его подтверждается при рентгенологическом исследовании.

**Синдром ателектаза** характеризуется притуплением перкуторного звука, не имеющим косой верхней границы, свойственной плевральному выпоту. При аускультации обнаруживается резкое ослабление или отсутствие везикулярного дыхания. На пораженной стороне может быть повышение уровня купола диафрагмы. Однако только на основании клинических проявлений диагностика невозможна. Диагноз уточняется при рентгенологическом исследовании.

**Ателектаз легкого** характеризуется потерей участком легкого воздушности. Возникает остро или в течение длительного периода времени. Причины. Обструкция просвета легкого слизистыми пробками, вязким бронхиальным секретом, опухолью, кистами, эндобронхиальной гранулемой, инородным телом. Иногда ателектаз возникает в связи с отеком бронха, возникновением пневмоторакса, эмпиемы, гемоторакса, хилоторакса. Редкими причинами ателектаза легкого является сколиоз, нервно-мышечные заболевания, паралич диафрагмального нерва, ограничение подвижности грудной клетки.

**Синдром бронхита.** Кашель с мокротой, хрипы в легких при аускультации, свидетельствующие о наличии в просвете бронхов вязкого (сухие хрипы) или жидкого (влажные хрипы) содержимого. Наблюдаются обычно при сопутствующем бронхите.

**Наиболее значимыми проявлениями пневмоний являются лихорадка в сочетании с жалобами на кашель, одышку, отделение мокроты и/или боли в груди.**

**Варианты начала болезни:**

- острое (озноб, гипертермия);
- постепенное (медленное нарастание симптомов);
- на фоне катара верхних дыхательных путей;
- на фоне гриппа;
- на фоне других заболеваний с типичным началом, утяжеление общего состояния, необъяснимое основным патологическим процессом;
- атипичные варианты (боли в животе, области в сердце, резкое ухудшение общего самочувствия).

### **Результаты объективного обследования**

Классическими признаками ВП являются укорочение (тупость) перкуторного тона над пораженным участком легкого, локально выслушиваемое бронхиальное дыхание, звучные мелкопузырчатые хрипы или инспираторная крепитация, усиление бронхофонии и голосового дрожания. Почти у 20 % больных эти проявления отсутствуют.

### **Рентгенологическое обследование**

Является наиболее важным диагностическим исследованием. Определяются очагово-инфильтративные изменения в легких в сочетании с симптоматикой инфекции нижних дыхательных путей. Позволяет не только, по сути дела, верифицировать диагноз, но и контролировать эффективность проводимого лечения.

Следует обратить внимание на то, что особенности клинической картины и данные рентгенологического обследования не могут считаться адекватными факторами, по которым можно судить об этиологии пневмонии.

### **Микробиологическая диагностика**

Во многом зависит от своевременности и правильности забора клинического материала. Наиболее частым материалом является мокрота, получаемая при откашливании. Достоверность получаемых результатов во многом зависит от соблюдения правил:

1. Мокроту рекомендуется собирать утром, до приема пищи.
2. Перед сбором мокроты необходимо почистить зубы, внутреннюю поверхность щек, тщательно прополоскать рот водой.
3. Пациентов необходимо проинструктировать о необходимости глубокого откашливания для получения содержимого нижних отделов дыхательных путей, а не рото- или носоглотки.

4. Сбор мокроты необходимо производить в стерильные контейнеры, которые должны быть доставлены в микробиологическую лабораторию не позднее, чем через 2 ч после её забора.

Первым этапом микробиологического исследования является окраска мазка мокроты по Граму. При наличии менее 25 полиморфноядерных лейкоцитов и более 10 эпителиальных клеток (при просмотре не менее 10 полей зрения при увеличении  $\times 100$ ), культуральное исследование образца нецелесообразно, так как в этом случае, скорее всего, изучаемый материал представляет собой содержимое ротовой полости.

Выявление в мазке большого количества грамположительных или грамотрицательных микроорганизмов с типичной морфологией (ланцетовидных грамположительных диплококков — *S. pneumoniae*; слабо окрашенных грамотрицательных коккобацилл — *H. influenzae*) может служить ориентиром для назначения антибактериальной терапии.

Тяжелобольным до начала антибактериальной терапии следует произвести посевы венозной крови (причём, производится забор 2 образцов крови из 2 разных вен). Следует брать 20 мл венозной крови. При меньшем объеме достоверно реже выявляются положительные результаты посева.

#### **Серологическая диагностика**

Серологическое обследование с целью диагностики *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *Legionella* spp. не является обязательным методом исследования, поскольку достоверный результат исследования получают только через несколько недель от начала заболевания.

#### **Определение антигенов**

Используют иммуноферментный тест с определением в моче специфичного растворимого антигена *L. pneumophila* (1-й серотип), иммуно-хроматографический тест с определением пневмококкового антигена в моче.

#### **Инвазивные методы диагностики**

Фибробронхоскопия с количественной оценкой микробной обсемененности полученного материала, транстрахеальная аспирация, трансторакальная биопсия используются в основном для дифференциальной диагностики с туберкулезом легких, бронхогенной карциномы, аспирированного инородного тела бронха и др. заболеваний.

Биохимические анализы крови (функциональные тесты печени, почек, гликемия и др.) не дают какой-либо специфической информации для диагностики пневмоний, но выявленные отклонения их могут указывать на поражение ряда органов, что имеет определенное значение в оценке тяжести заболевания, диагностике осложнений.

#### **Критерии диагноза**

Диагноз ВП является определенным при наличии у больного рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани и, по крайней мере, двух из ниже изложенных клинических признаков:

- а) острая лихорадка в начале заболевания (температура  $> 38,0^{\circ}\text{C}$ );
- б) кашель с мокротой;
- в) физические признаки (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, жесткое бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука);
- г) лейкоцитоз  $> 10 \cdot 10^9/\text{л}$  и/или палочкоядерный сдвиг.

## **Особенности пневмоний при различных возбудителях**

### **Пневмококковая пневмония**

Протекает в виде крупозной и очаговой пневмонии.

**Долевая пневмония** - называется также фибринозной, крупозной пневмонией. В основе лежит гиперэргическая воспалительная реакция на пневмококк, проявляющаяся быстрым наполнением альвеол экссудатом, содержащим большое количество фибрина.

Деление все пневмонии на очаговую и долевую не всегда целесообразно, так как оно правомочно лишь в отношении пневмококковой пневмонии.

### **Морфологические изменения при долевой пневмонии**

В течении крупозной пневмонии выделяют 3 стадии.

На первой стадии под влиянием эндотоксинов, выделившихся из пневмококков, повреждаются мембраны альвеол и капилляров, развивается отек, быстро распространяющийся по всей доле. Продолжительность до 3-4 суток.

Вторая стадия характеризуется диapedезом эритроцитов, лейкоцитарной инфильтрацией пораженного участка легких, выпадением фибрина. Экссудат в альвеолах становится густым, вязким (стадия называется опеченением). Длительность - 5-7 суток, иногда дольше.

Третья стадия - стадия разрешения. Активируется фибринолитическая система легких, протеолитические ферменты нейтрофилов. Сгустки фибрина рассасываются, уменьшается экссудат. Развитие пневмосклероза может быть связано с недостаточным рассасыванием фибринозных отложений.

### **Клиническая картина долевой пневмококковой пневмонии**

Болезнь начинается внезапно, среди полного здоровья, с озноба, повышения температуры тела до 39-40°C, боли в грудной клетке. При локализации пневмонии в области диафрагмы появляется боль в животе. Иногда боль сопровождается рвотой и напминает панкреатит.

Состояние больного тяжелое. Выражена интоксикация, тахикардия, нередко артериальная гипотензия. Отмечаются признаки дыхательной недостаточности.

Кашель сначала сухой, быстро появляется ржавая вязкая (из-за примеси фибрина) мокрота.

Характерно возникновение зоны притупления в легких с усилением голосового дрожания. Дыхание сначала везикулярное, ослаблено, отмечается ограничение дыхательной экскурсии легких на стороне поражения.

На 2-3-й день начинает выслушиваться крепитация, которая быстро исчезает. Над пораженным участком легкого определяется бронхиальное дыхание, притупление легочного звука.

По мере разжижения и рассасывания экссудата, увеличивается количество мокроты, уменьшается притупление перкуторного звука, вновь появляется крепитация. Обычно более звучная, чем в начале заболевания.

При рентгенологическом обследовании выявляют затемнение доли легкого. Пораженный участок кажется увеличенным в объеме, с выпуклой наружу границей затемнения. При томографическом исследовании на фоне воспалительной инфильтрации прослеживаются бронхи, что отличает от ателектаза.

### **Данные лабораторного обследования**

При лабораторном исследовании отмечается лейкоцитоз, повышение СОЭ, нейтрофильный сдвиг влево, токсигенная зернистость нейтрофилов. Лейкоцитоз отмечается лишь у 50-70% больных.

### **Очаговая пневмококковая пневмония**

Наиболее частая форма пневмоний, составляют около 70% больных госпитализированных по поводу острой пневмонии. Болеют чаще мужчины.

Начало менее острое, обычно на фоне вирусной инфекции. Мокрота менее вязкая, слизисто-гнойная. Интоксикация слабо выражена. Болевой синдром отсутствует или слабо выражен. Объем поражения: один или несколько сегментов. Осложнений нет.

Клинические проявления очаговой пневмонии сходны с таковыми при остром бронхите. Правильный диагноз может быть поставлен лишь на основе тщательной оценки клинических данных и рентгенологического обследования.

### **Стафилококковая пневмония**

Встречается у 5-10 % больных пневмонией. Чаще всего развивается остро, среди полного здоровья или во время гриппа.

Стафилококк выделяет экзотоксины, которые обуславливают некротические изменения тканей, лихорадку, тахикардию, шок. Кроме этого, выделяет коагулазу, что защищает микроорганизм от фагоцитоза, способствует образованию абсцесса. Ряд штаммов стафилококка выделяет пенициллиназу, в связи с чем антибиотики этой группы неэффективны. Выделение энтеротоксинов обуславливает появление тошноты, рвоты, поноса.

Начало заболевания острое, повышение температуры значительное, отмечается озноб. Пневмония протекает тяжело. Выражены одышка, интоксикация, кашель, боль в груди, появляется мокрота с примесью крови. Типично развитие деструктивных изменений в легких с нагноением и абсцедированием. Часто отмечается прорыв абсцесса в плевральную полость с образованием гнойного плеврита. Исходом пневмонии часто бывает фиброз легких.

При рентгенологическом обследовании часто выявляют многочисленные очаговые и сливные тени, часто с вовлечением в процесс плевры. На фоне инфильтрации могут быть кольцевидные, тонкостенные полости, иногда сохраняющие связь с бронхом. При септической стафилококковой пневмонии отмечаются множественные округлые очаги.

### **Стрептококковая пневмония**

Особенности патогенеза стрептококковой пневмонии связаны с выделением микроорганизмом стрептолизина-О, фибринолизина, дезоксирибонуклеазы, гиалуронидазы. Эти ферменты активно разжижают гной, инфекция проникает в ткани легкого. Стрептолизин О обладает выраженными антигенными свойствами, в связи с чем часто развиваются аутоиммунные заболевания - ревматизм и гломерулонефрит.

Начало заболевания, часто в период эпидемий гриппа, острое с озноба и лихорадки. Выражена интоксикация. Одновременно появляется сухой кашель, затем присоединяется мокрота, иногда мокрота с примесью крови. При рентгенологическом обследовании отмечаются множественные очаги распада, часто осложняется гнойным плевритом.

### **Пневмонии, вызываемые синегнойной палочкой**

Возникают редко. Как правило, при тяжелых операциях на сердце, легких, наличии очаговой инфекции в полости рта, придаточных пазух носа, у ослабленных больных.

Течение заболевания острое, состояние, как правило, тяжелое, выражена интоксикация. Очаг инфильтрации быстро распространяется, часто присоединяются новые очаги, плеврит, абсцесс. Все тяжелые пневмонии с быстрым развитием требуют исключения синегнойной палочки.

### **Пневмония, вызванная гемофильной палочкой**

Грамотрицательная палочка. Часто обнаруживается в носоглотке.

Пневмония встречается редко, чаще у детей. В основном развивается в участках ателектаза, при обтурации мелких бронхов. Как правило, очаговая пневмония, иногда мелкие рассеянные очаги сливаются.

Характерен сопутствующий гнойный бронхит. У части больных пневмония осложняется менингитом, перикардитом, плевритом, артритом, возникает сепсис. Наличие перечисленных осложнений требует исключения пневмонии, вызванной гемофильной палочкой.

**Фридлендеровская пневмония.** Обычно развивается у больных с иммунодефицитным состоянием: у больных с лейкозами, миеломной болезнью; стариков, больших алкоголизмом, получающих глюкокортикостероидную терапию, цитостатики, у больных сахарным диабетом.

Палочка Фридлендера образует эндотоксин. В начале заболевания образуются множественные очаги отека, быстро сливающиеся и часто захватывающие долю. Часто на 3-5 сутки от начала заболевания в очагах поражения развивается геморрагический некроз. Основной причиной их возникновения являются тромбоз микроциркуляторного русла в зоне поражения.

Особенности пневмонии вызванной палочкой Фридлендера: вязкая, кровянистая мокрота с запахом горелого мяса, поражение доли легкого, раковая деструкция легкого.

### **Легионеллезная пневмония**

Аэробная, внутриклеточная грам отрицательная палочка.

Инкубационный период 2-10 дней. Чаще болеют мужчины средних лет в конце лета. Факторами риска являются курение, алкоголизм, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, хронические заболевания печени, новообразования.

Пневмония начинается остро, с недомогания, озноба, миалгий, головных болей, повышения температуры тела до 38-40<sup>0</sup>С. У части пациентов повышению температуры тела предшествует диарея, тошнота, рвота. Интоксикация выражена, может быть инфекционно-токсический шок. Кашель сухой, в последующем с гнойной мокротой. Дыхательная недостаточность у 20-40 % больных.

При рентгенологическом обследовании наблюдается усиление легочного рисунка, очаговые сливные инфильтраты, иногда захватывающие целую долю. Небольшой плевральный выпот. В крови лейкоцитоз ( $10-15 \cdot 10^9 / л$ ), сдвиг лейкоцитарной формулы влево, резкое повышение СОЭ (60-80 мм/ч). Характерно гипонатриемия, нарушения функции печени.

Экстрапульмональные осложнения: миокардит, перикардит, эндокардит, гломерулонефрит, панкреатит, перитонит.

Наиболее важные клинические синдромы при этой пневмонии: лихорадка с относительной брадикардией, диарея, неврологическая симптоматика. Часто развивается двухстороннее поражение. Абсцессы редки.

Диагноз устанавливается на основании определения антигенов в моче и мокроте, при повышении титра антител  $>1:256$ .

Эффективными препаратами: азитромицин, левофлоксацин, эритромицин, рифампицин.

### **Орнитозная пневмония (пситтакоз)**

Начало острое с лихорадки, озноба, головной боли. Рано появляется кашель, могут быть проявления герпеса на губах. При рентгенологическом обследовании обнаруживают мелкие инфильтраты диаметром 2-3 мм, облаковидные пневмотические фокусы в нижних легочных полях. Отмечается лейкопения, выраженное повышение СОЭ. У части больных регистрируют небольшой лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Диагноз устанавливают при выявлении контакта с птицами и наличии положительных кожных аллергических проб, положительных к концу 3 недели серологических реакций.

### **Микоплазменная пневмония**

Микоплазма является высоко вирулентным возбудителем. Встречается почти у 30 % больных пневмониями.

*Mycoplasma pneumoniae* относится к роду *Mycoplasma*, семейству *Mycoplasmataceae*, порядку *Mycoplasmatales*, классу *Mollicutes*. Она занимает промежуточное положение между вирусами, бактериями и простейшими и является мембрано-ассоциированным микроорганизмом, уникальным мембранным паразитом, способным к саморепликации и длительной персистенции. Представляет собой мелкие, полиморфные, прокариотические микроорганизмы, содержащие РНК и ДНК, имеющие вместо клеточной стенки трехслойную цитоплазматическую мембрану, что обуславливает резистентность к различным агентам, подавляющим синтез клеточной стенки, прежде всего к пенициллину и другим бета-лактамам, и терминальную структуру, играющую важную роль в уникальной скользящей подвижности и адсорбции (прилипанию) микоплазм к поверхностным структурам клеток хозяина (эритроциты, клетки реснитчатого эпителия бронхов и др.).

Адсорбция *Mycoplasma pneumoniae* - сложный процесс, не имеющий однозначного объяснения. По мнению многих авторов, огромную роль в адсорбции играют именно терминальные структуры, обеспечивающие настолько тесный межмембранный контакт, что невозможно исключить прямое проникновение содержимого микоплазм в клетку. Именно этим путем клетки хозяина превращаются в иммунологически чужеродные, вызывающие образование к ним антител.

Образование их во многом связывают с наличием перекрестно реагирующих антигенных детерминант *Mycoplasma pneumoniae* и тканей человека [13]. Предполагается, что именно с формированием аутоантител связано развитие нереспираторных проявлений *Mycoplasma pneumoniae*-инфекции.

Источником инфекции являются как больные, так и люди с бессимптомными и манифестными формами болезни. Заражение происходит воздушно-капельным путем от больного или носителя микоплазм, чаще в новых коллективах. Инкубационный период длится от 1 до 4 недель.

Первичный очаг инфекционного агента - слизистые оболочки респираторного тракта. В дальнейшем возбудитель либо выводится из организма, либо персистирует, либо активно размножаясь, проникает подлежащие слои ткани, вызывает воспалитель-



ный процесс. Макрофаги в отсутствии антител не фагоцитируют микоплазмы. Нейтрофилы в присутствии комплемента могут их фагоцитировать, но микоплазмы остаются жизнеспособными в вакуолях этих клеток. При дальнейшем прогрессировании заболевания процесс захватывает нижние отделы респираторного тракта, это обусловлено нарушением функционального состояния реснитчатого эпителия. Чаще возникает очаговая бронхопневмония.

Повреждение стенок сосудов циркулирующими иммунными комплексами и образование микротромбов лежат в основе формирования кожных высыпаний, миоперикардита. Возможны поражения нервной системы, поджелудочной железы, печени. Полагают, что эти изменения обусловлены появлением аутоантител к тканям этих органов.

Инкубационный период пневмонии составляет от 1 до 4 недель. Начало почти всегда в виде острой респираторной вирусной инфекции. Ранними симптомами микоплазменной инфекции является появление сухого кашля, ощущение сухости в горле и носовых ходах. Микоплазмы прикрепляются к поверхности слизистой оболочки бронхов, размножаются и постепенно проникают в глубь ткани, в конечном итоге поражают альвеолоциты.

Характерен сухой мучительный кашель, мокрота слизистая вязкая, с трудом отделяющаяся. После 3-4 дней может повышаться температура до 39-40° и держится на этом уровне от 1 до 5 дней. В последующем отмечается критическое ее снижение в течение некоторого времени, небольшой субфебрилитет. В отдельных случаях температура относительно быстро повышается и сохраняется высокой в течение 2-3 недель. Интоксикация обычно умеренная. При обследовании выявляются сухие или влажные хрипы, которые обычно появляются на 4-5 день болезни и прослушиваются в течение 5-10 дней. Иногда хрипов нет, отмечается только жесткое дыхание. При рентгенологическом обследовании отмечается неоднородные инфильтраты без четких границ.

Поражение плевры отмечается достаточно часто, выпот небольшой. Часто прослушивается шум трения плевры. Рентгенологически плеврит выявляется редко. При пункции плевральной жидкости отмечают серозную или серозно-кровоянистую жидкость.

У значительного числа больных отмечается миалгии и артралгии. При микоплазменной пневмонии типична анорексия, тошнота, запоры, умеренная диарея. Могут быть тяжелые поражения печени и поджелудочной железы.

В крови нормальное или сниженное количество лейкоцитов, повышение СОЭ. Почти закономерным является увеличение количества лимфоцитов до 60%.

Отмечается медленное рассасывание инфильтратов. Выздоровление затягивается иногда до 2-4 месяцев.

Микоплазменная пневмония редко принимает тяжелое течение и является редкой причиной летального исхода. В большинстве случаев к летальному исходу ведут осложнения либо сопутствующие обострения сопутствующих заболеваний.

#### **Ку-рекетсизная пневмония**

Начало острое с повышения температуры до 39-40°С. Характерны ознобы, выраженная потливость. Высокая температура держится 10-12 дней, снижается литически за 2-3 дня. Выражена интоксикация. Часто увеличена селезенка и шейные лимфатические узлы. Выявляются интерстициальные, очаговые, субсегментарные или сегментарные изменения. Диагноз устанавливается на основании серологических исследований, наличия контакта с сельскохозяйственными животными, пребывании в местах выпаса, употреблении не кипяченого молока.

### **Пневмония, вызванная кишечной палочкой**

Встречается относительно редко. В основном у ослабленных больных: сахарным диабетом, алкоголизмом, после тяжелых инфекционных заболеваний, при новообразованиях, после тяжелых операций.

Клиника зависит от реактивности организма. Чаще стертое начало, однако встречаются и острые формы, иногда молниеносные. На рентгенограмме затемнение, обычно занимающее несколько сегментов, реже - долю. Иногда наблюдается распад тканей. Характерен высокий лейкоцитоз.

### **Пневмония вызванная хламидиями**

Встречается достаточно часто – 10-20 % всех пневмоний. Передается воздушно-капельным путем. По клинической картине похожа на микоплазменную пневмонию. Отмечается кашель, лихорадка. Состояние обычно не тяжелое. Диагноз предполагается при отсутствии традиционной микрофлоры в мокроте и неэффективности бета-лактамовых антибиотиков, подтверждается с помощью иммунофлуоресцентного метода, серологических исследований.

### **Вирусные пневмонии**

Возникают у людей со сниженным иммунитетом. Возбудителями наиболее часто являются вирус герпеса, ветряной оспы, герпеса, цитомегаловирус. Они относятся к семейству *Herpesviridae*. Кроме этого тяжелые заболевания нижних дыхательных путей у пациентов со сниженным иммунитетом вызывают аденовирусы и вирусы кори.

В клинической картине на первый план выступают симптомы вирусной инфекции: лихорадка, головная боль, боль в мышцах и костях, катаральные симптомы. Присоединение лейкоцитоза, длительной лихорадки, наличие двух волн лихорадки, появления кашля с мокротой, окрашенной кровью, болей в грудной клетке позволяют заподозрить наличие пневмонии.

### **Пневмония, вызванная вирусом простого герпеса**

Вирус простого герпеса (ВПГ) может вызывать широкий спектр заболеваний человека, однако редко встречаются клинически выраженные инфекции нижних дыхательных путей. Это связано с тем, что этот вирус имеет склонность поражать преимущественно плоский эпителий.

Как правило, заболеванию предшествует угнетение иммунитета при противораковой химиотерапии, нейтропении, инфекции ВИЧ, ожогах, при врожденном клеточном иммунодефиците, а также при тяжелых соматических заболеваниях и длительном пребывании в стационаре.

Спектр заболеваний дыхательной системы, обусловленный ВПГ, варьирует от фарингита до мембранозного трахеобронхита и очаговой или обширной пневмонии.

Поражению легких часто предшествуют трахеит или эзофагит, а также высыпания на слизистых и коже в области рта. Диффузные интерстициальные инфильтраты могут развиваться после вирусемии, обусловленной диссеминацией ВПГ из гениталий или из области рта, либо переливанием крови, инфицированной ВПГ. Ранняя диссеминация может также проявляться в виде дисфункции других органов.

Наиболее типичные ее симптомы - это одышка и кашель. Могут также наблюдаться лихорадка, одышка, трудно поддающиеся лечению хрипы, а также боль в грудной клетке и кровохарканье. Поражение кожи, гениталий или области рта иногда являются внешними проявлениями пневмонии или диссеминированного заболевания.

Ограниченные поражения на рентгенограммах органов грудной клетки сначала имеют вид мелких очажков, которые лучше заметны по периферии, где нет сосудистого

рисунка. По мере прогрессирования заболевания очажки иногда сливаются в обширные инфильтраты.

Диагностика пневмонии, обусловленной ВПГ, должна основываться на клинических признаках, данных рентгенографии, выделении ВПГ из легких и гистологической картине некротизирующей или геморрагической пневмонии.

У 2-25% здоровых людей в секрете полости рта и глотки обнаруживается ВПГ, поэтому положительные результаты посева мокроты интерпретировать достаточно трудно. Более рационально провести забор материала из трахеи, что значительно повышает специфичность анализа.

Соскобы с основания изъязвленных поражений исследуют после окраски по Рай-ту или Гимзе на наличие многоядерных гигантских клеток и на внутриядерные включения. Препараты также исследуют с помощью иммунофлюоресцентной окраски поликлональными или моноклональными специфическими антителами. Серологические тесты имеют малое значение для диагностики.

Оптимальным лечением пневмонии, вызываемой ВПГ, считается внутривенное введение ацикловира в дозе 250 мг/м<sup>2</sup> каждые 8 часов. У больных с почечной недостаточностью необходимо применять меньшую дозу ацикловира.

В связи с тем, что более 50% пневмоний, вызванных ВПГ осложняются другими инфекциями назначают антибиотики широкого спектра, прежде всего активные в отношении стафилококков. Если ухудшение продолжается несмотря на добавление антибиотиков, следует уточнить диагноз с помощью бронхоскопии или открытой биопсии легкого, провести исследование для диагностики условно-патогенных микроорганизмов, таких как *Aspergillus*, *Candida* и *Pneumocystis carinii*.

### **Пневмония, вызванная вирусом ветряной оспы/опоясывающего лишая (*Herpes zoster*)**

Вирус ветряной оспы (ВВО) и опоясывающего лишая относится к контагиозным герпесвирусам. Он передается от человека к человеку путем прямого контакта, или попадая в воздух из участков поражения кожи, секрета дыхательных путей. Инкубационный период варьирует от 10 до 21 дня. Проявляется лихорадкой, недомоганием, генерализованной везикулярной сыпью в виде "капель росы", которая держится 4-5 дней.

*Herpes zoster* редко осложняется поражением дыхательных путей у людей без тяжелых иммунодефицитных состояний. Возможно развитие не только пневмонии, но и кожных поражений, энцефалита, гепатита, и синдрома Рея (Reye).

Тяжесть поражения легких при ветряной оспе более выражена при обширных высыпаниях. При схождении сыпи обычно наступает улучшение. Рентгенологически выявляются диффузные интерстициальные и альвеолярные инфильтраты, иногда отмечаются долевые пневмонии и плевриты. Тяжелые пневмонии при ветряной оспе протекают с дыхательной недостаточностью и смертность составляет около 50%.

Отдаленные последствия со стороны органов дыхания встречаются редко. Иногда развиваются мелкие, рассеянные, "точечные" кальцинаты.

Диагноз пневмонии при ветряной оспе устанавливается клинически по наличию типичной сыпи. Однако у больных со сниженным иммунитетом сыпь может быть атипичной или отсутствовать, что заставляет проводить дополнительные тесты. Вирус можно выделить из жидкости кожных пузырьков, из крови, секрета дыхательных путей и спинномозговой жидкости. Тест с кожными поражениями по Tzanck и иммунофлюоресцентные антигенные экспресс-тесты вместе способны ускорить постановку диагноза. Серологические анализы неэффективны из-за распространенности серопозитивности на ВВО среди общей популяции.

Эффективен ацикловир по 10 мг/кг каждые 8 ч в течение 7-10 дней.

### **Пневмония, обусловленная цитомегаловирусом**

Цитомегаловирус (ЦМВ) - распространенная среди общей популяции, обычно бессимптомная герпес-вирусная инфекция. В США у здоровых взрослых серопозитивность составляет от 50 до 80%. Из-за своей способности реактивироваться из латентной формы, ЦМВ является достаточно значительной причиной заболеваемости и смертности при иммунодефицитных состояниях, особенно при трансплантации органов и костного мозга.

Реактивация латентного вируса, обусловленная подавлением иммунитета у реципиентов, является причиной около 70% инфекций ЦМВ. Возможна передача вируса с препаратами крови, костным мозгом или органами серопозитивных доноров.

Клинические проявления ЦМВ-пневмонии носят подострый, неспецифический характер. Больные обычно жалуются на сухой кашель, одышку и небольшой подъем температуры. Тяжелая гипоксия и развитие дыхательной недостаточности, требующей искусственного дыхания, являются показателями плохого прогноза возникает редко, при тяжелом иммунодефиците. Рентгенологически выявляют интерстициальные инфильтраты, альвеолярную консолидацию. Описан также милиарный характер поражения.

Диагностика ЦМВ-пневмонии должна основываться на клинических признаках, количественном анализе посевов бронхо-альвеолярного лаважа, трансбронхиальной или открытой легочной биопсии, на данных полимеразной цепной реакции, выращивания вируса в культуре.

ЦМВ часто обнаруживают при наличии других микроорганизмов, вызывающих пневмонии, например, *Pneumocystis carinii*. В таких случаях трудно решить, действительно ли ЦМВ является возбудителем. Поэтому диагноз ЦМВ-пневмонии должен основываться на гистологических признаках инфицирования в препаратах, полученных при биопсии.

При острой ЦМВ-пневмонии рекомендуется внутривенное введение ганцикловира в дозе 2,5 мг/кг каждые 8 ч в течение 20 дней, а затем - еще 2 недели - прием его внутрь по 5 мг/кг 3-5 раз в неделю до 20 раз. Возможно применение высоких доз иммуноглобулина.

**Гриппозные пневмонии.** Отмечаются у 10% больных гриппом. Выражена интоксикация, катаральные явления. Пневмонии чаще очаговые, геморрагические, с тяжелой дыхательной и сосудистой недостаточностью. При геморрагическом синдроме часто развивается сердечно-сосудистая недостаточность. Такие пневмонии зачастую завершаются летальным исходом. Часто наслаивается стафилококковая инфекция. Характерна двух волновая лихорадка, первая волна отражает преимущественно грипп, вторая - присоединившуюся бактериальную пневмонию. Течение пневмонии тяжелое, затяжное. Часто возникают абсцессы или плевриты. Летальные исходы чаще у лиц пожилого возраста.

**Пневмонии, обусловленные вирусом парагриппа.** Интоксикация меньше, чем при гриппе. Характерны катаральные проявления с первых часов заболевания, медленное разрешение воспалительного процесса.

### **Аденовирусная пневмония**

В большинстве случаев респираторная инфекция протекает мягко. Отмечается картина катарального трахеобронхита, кашель, иногда кровохарканье, стойкая лихорадка, боль в груди.

Аденовирусная инфекция нижних дыхательных путей может приводить к некротизирующему бронхиту и бронхопневмонии. Пневмония развивается примерно у 80% больных с клинически проявляющимся заболеванием. Аденовирусы могут также поражать конъюнктиву, желудочно-кишечный тракт и мочеполовую систему.

Симптомы включают кашель, недомогание, хриплость голоса, боли в горле, миалгию, артралгию, головные боли, реже, лимфаденопатию шеи и конъюнктивит.

Рентгенологические признаки варьируют от пятнистых инфильтратов в нижней доле до диффузных интерстициальных инфильтратов.

Диагностика основывается на получении культур вирусов из секрета дыхательных путей и на экспресс-анализах, выявляющих антиген.

Лечение аденовирусной пневмонии, главным образом, симптоматическое. Рибавирин является эффективным при терапии тяжелых аденовирусных пневмоний у взрослых.

### **Коревая пневмония**

Корь обычно проявляется в виде заболевания с лихорадкой и характерной эритематозной макуло-папулезной сыпью у детей. Корь вызывает выраженные поражения легких у лиц со сниженным иммунитетом. Корь высоко контагиозна и передается воздушно-капельным путем при кашле. Инкубационный период составляет от 10 до 14 дней. Появлению сыпи обычно предшествует 2-3-дневный продромальный период с лихорадкой, кашлем, головными болями, конъюнктивитом и насморком.

Коревая пневмония гистологически характеризуется диффузным воспалением в бронхиолах и альвеолах и многоядерными гигантскими клетками, содержащими эозинофильные включения в ядрах и цитоплазме.

Клинический диагноз коревой пневмонии часто ставят на основании характерной эритематозной макуло-папулезной сыпи, которая появляется сначала на лице, а затем распространяется на туловище и конечности. Лабораторные анализы необходимы в тех случаях, когда сыпь атипична или отсутствует. В постановке диагноза помогает наличие патогномичных пятен Коплика. Это мелкие, выступающие белые пятна, наблюдаемые в начале кори, особенно хорошо выраженные на слизистой щек напротив моляров.

На рентгенограммах органов грудной клетки часто выявляются диффузные альвеолярные и тонкие ретикулярные инфильтраты. Выраженность коревой пневмонии соответствует динамике сыпи. Следует учитывать, что очаговые альвеолярные инфильтраты и ателектазы могут свидетельствовать о вторичной бактериальной пневмонии.

Лечение коревой пневмонии, главным образом, симптоматическое. Коревая пневмония при сниженном иммунитете лечится рибавирином, вводимым внутривенно и в виде аэрозоля в дозе 1,1 г/сут.

**Пневмонии, вызванные респираторно-синцитиальным вирусом.** Характерно появление ринита, фарингита, бронхита, бронхопневмонии. Начало пневмонии острое с высокой температурой 39-40 °C, боли в груди.

### **Гипостатические пневмонии**

Возникает в связи с длительным застоем крови в малом круге кровообращения, снижением вентиляции нижних отделов. Чаще наблюдается у больных с заболеваниями сердца, находящихся на постельном режиме.

Начало заболевания скрытое, без классических жалоб. Преобладает слабость, вялость, нарастание одышки, признаков сердечной недостаточности. Кашель нехарактер-

рен. Температура тела может немного повышаться, но у большинства больных остается в пределах нормы. Лейкоцитоз, как правило, отсутствует. Диагностика таких пневмоний затруднена. Рентгенологические изменения часто трактуются как проявления застоя. Характерно улучшение состояния больных не от лечебных средств, нацеленных на купирование сердечной недостаточности, а от антибиотиков. Течение таких пневмоний длительное.

#### **Пневмонии у больных после операций**

Пневмонии чаще развиваются при длительной, искусственной вентиляции легких, массивных трансфузиях, длительной обездвиженности пациентов. После операций на органах брюшной полости и грудной клетки боль вызывает гиповентиляцию и невозможность эффективного откашливания. Кроме того, наркоз нарушает мукоцилиарный транспорт, а снижение глоточного рефлекса создает условия для аспирации содержимого глотки и даже желудка. У таких больных повышен риск внутрибольничной инфекции. Пневмонии мелкоочаговые. Диагностика затруднена. Наиболее значимыми симптомами является усиление или появление одышки, кашля, мокроты, повышение температуры тела, ознобы, появление тахикардии, нарастание лейкоцитоза или увеличение сдвига лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ.

#### **Травматические пневмонии**

Закрытые травмы грудной клетки как с переломами ребер, так и без них, могут сопровождаться повреждением легочной ткани (кровоизлияние, ателектаз). Боль ограничивает дыхательные экскурсии и ведет к гиповентиляции, что сопровождается уменьшением дренажной функции бронхов. Этому способствует также невозможность эффективного откашливания. Сразу после травмы или через некоторый промежуток времени возникает кашель, кровохарканье, одышка. Травматическая пневмония часто сопровождается

#### **Очаговые пневмонии у больных хроническим бронхитом**

Обычно связаны с обострением бронхита, после вирусной инфекции. Клиническая картина разнообразная, наряду с симптоматикой обострения хронического бронхита, появляются приглушение легочного звука, крепитация. Рентгенологически определяются пятнистые тени в нижних отделах легких, иногда они диффузно рассеяны по легочным полям. Размер отдельных теней от 0,5 до 3 см. Границы четко идентифицируются.

#### **Острые пневмонии у больных хроническим алкоголизмом**

Возникает в большинстве случаев на фоне хронического бронхита. Диагностика, как правило, запоздавая, связана не только с неадекватным поведением пациента, но и со скудной физикальной симптоматикой. В клинической картине преобладают симптомы интоксикации, поражения центральной нервной системы (спутанность сознания, дезориентация, нарушение психики), острой дыхательной или сердечно-сосудистой недостаточности.

Основные возбудители: стафилококки, грамотрицательные палочки, микробные ассоциации, пневмококки.

Течение таких пневмоний тяжелое, часто наблюдается гнойно-деструктивные процессы и плевриты.

#### **Внебольничные пневмонии**

ВП - острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях, сопровождающееся симптомами инфекции нижних дыхательных путей (лихорадка, кашель, отделение мокроты, возможно гнойной, боли в груди, одышка) и рентгенологическими признаками «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии диагностической альтернативы.

Внебольничные пневмонии обычно вызываются нормальной микрофлорой полости рта, глотки, носа. Из множества микроорганизмов, колонизирующих верхние дыхательные пути лишь некоторые, обладающие повышенной вирулентностью, способны вызвать воспалительную реакцию даже при минимальных нарушениях защитных механизмов. Типичными бактериальными возбудителями пневмоний являются:

- *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) - грамположительные кокки, самые частые возбудители пневмонии во всех возрастных группах (30% и более);
- *Haemophilus influenzae* - вызывают пневмонии у 5-18% взрослых, чаще у курильщиков и больных хроническим обструктивным бронхитом (в этиологии пневмоний главную роль играют бескапсульные, серологически не типизируемые штаммы, штаммы H. influenzae серотипа  $\beta$  вызывают генерализованные инфекции - менингит);
- *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* - грамотрицательные бациллы, возбудитель пневмонии (у 1-2% больных), имеет этиологическое значение, как правило, у больных с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом.

Два других, часто выявляемых этиологических агента внебольничных пневмоний, отличаются от перечисленных выше микроорганизмов более высокой патогенностью. Бессимптомная колонизация верхних дыхательных путей этими микроорганизмами не наблюдается.

- *Mycoplasma pneumoniae* - микроорганизм, лишенный внешней мембраны, что обуславливает его природную устойчивость к  $\beta$ -лактамам антибиотикам, - вызывает внебольничную пневмонию у 20-30% лиц моложе 35 лет; у старших людей этот возбудитель отмечается реже. Возможна внутриклеточная локализация.

- *Chlamydia pneumoniae* - микроорганизм, являющийся исключительно внутриклеточным паразитом, близким по строению к грамотрицательным бактериям, вызывает пневмонию нетяжелого течения. Часто выявляется в ассоциации с другими микроорганизмами.

Ряд микроорганизмов в норме редко встречается в составе микрофлоры верхних дыхательных путей. Частота их обнаружения, повышается у лиц старших возрастных групп, с хроническими заболеваниями и факторами риска развития пневмоний. К ним относятся:

- *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* (крайне редко выявляются другие представители семейства *Enterobacteriaceae*) - возбудители внебольничной пневмонии (менее 5% случаев), как правило, у больных с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, почечная, печеночная недостаточность и др.);

- *Staphylococcus aureus* - (менее 5% случаев) отмечается, как правило, у больных с факторами риска (пожилой возраст, наркомания, хронический гемодиализ, перенесенный грипп).

К возбудителям внебольничных пневмоний обычно относят микроорганизмы рода *Legionella* - грамотрицательные палочки, являющиеся облигатными патогенами. *Legionella* spp. (прежде всего *Legionella pneumophila*) - нечастый возбудитель внеболь-

ничной пневмонии (2-10%); однако легионеллезная пневмония занимает второе место (после пневмококковой) по частоте смертельных исходов заболевания.

### **Госпитальные пневмонии**

К госпитальным относят пневмонии, характеризующиеся появлением нового легочного инфильтрата спустя 48-72 ч после госпитализации в сочетании с клиническими данными, подтверждающими его инфекционную природу (новая волна лихорадки, гнойная мокрота, лейкоцитоз и др.). Для постановки диагноза необходимо исключить инфекции, которые находились в инкубационном периоде при поступлении больного в стационар.

“Ранние” госпитальные пневмонии у пациентов, не получавших антибактериальной терапии, вероятнее, обусловлены нормальной микрофлорой верхних дыхательных путей с естественным уровнем чувствительности к антибиотикам.

При госпитальных пневмониях, развившихся на фоне или после лечения (профилактики) антибиотиками, ведущую роль играют следующая микрофлора:

- представители семейства *Enterobacteriaceae*, прежде всего *Klebsiella* и *Enterobacter* spp.;
- *Pseudomonas aeruginosa*;
- *Staphylococcus* spp.

Возбудители госпитальных пневмоний устойчивы к антибактериальным препаратам разных классов.

У больных “ранней” госпитальной пневмонией (под это определение попадает пневмония, развившаяся при продолжительности искусственной вентиляции менее 5-7 дней), не получавших предшествующей антибактериальной терапии, ведущими этиологическими агентами являются:

- *S. pneumoniae*,
- *Enterobacteriaceae* spp.
- *H. influenzae*,
- *S. aureus*.

В этиологии “поздних” госпитальной пневмонии ведущую роль играют:

- *P. aeruginosa*,
- *Enterobacteriaceae* spp.,
- *Acinetobacter* spp.,
- *S. aureus*.

### **Аспирационные пневмонии**

Обусловлены попаданием в дыхательные пути пищевых частиц, рвотных масс, кусочков пломб, инородных тел при ранении лица, челюсти. Чаще развивается у лиц, находящихся в бессознательном состоянии, во время наркоза, при алкогольном опьянении, инсульте, коматозных состояниях. У детей фактором риска являются сужения пищевода, двенадцатиперстной кишки.

Аспирационные пневмонии могут быть внебольничными, и госпитальными. Особенностью их является высокая частота анаэробной инфекции.

Аспирация желудочного сока. Чаще отмечается и лучше изучены пневмонии, развившиеся в связи с аспирацией кислого желудочного сока (синдром Мендельсона).

Заболевание развивается при большой аспирации желудочного сока. Начало острое, с возникновения одышки, тахикардии. Часто обнаруживается обструктивный бронхит, признаки дыхательной недостаточности. Характерно развитие респираторного



дистресс-синдрома. Мокроты много, иногда она розовая, пенистая. Инфильтрация обычно захватывает одну или обе нижние доли легких.

В начале лечения рационально провести санацию бронхиального дерева для удаления плотных частиц. Летальные исходы отмечаются в 30-50% случаев.

#### Бактериальная инфекция при аспирации

Наиболее часто отмечается попадание микрофлоры ротовой полости (анаэробные бактерии), придаточных пазух носа.

#### Клиническая картина аспирационной пневмонии.

Начало заболевания через несколько часов после аспирации. Начало с лихорадки и озноба, кашля часто с гнойной мокротой. Характерна одышка, тахикардия, боль в груди.

Локализация инфильтрации зависит от положения больного при аспирации. При положении лежа на спине чаще поражается верхний сегмент нижней доли или задний сегмент верхней доли. При аспирации в положении стоя пневмония развивается в нижних долях.

При аспирационной пневмонии, обусловленной анаэробами, часто развиваются абсцессы и эмпиема плевры. Может быть инфекционно-токсический шок, сепсис.

Если аспирация произошла вне стационара - то чаще развивается анаэробная инфекция. При аспирации в стационаре отмечается смешанная микрофлора: грамотрицательные бациллы, *S. aureus*, анаэробные бактерии.

#### **Лечение при анаэробной инфекции:**

Пенициллин 4-10 млн. ЕД в/в 4 раза в сутки.

Клиндамицин 600 мг в/в каждые 6-8 часов.

Механическая обструкция при аспирации жидкостей или твердых частиц чаще наблюдается у детей. В связи с развивающейся дыхательной недостаточностью (цианоз, одышка) может потребоваться неотложное удаление содержимого трахеи и бронхов.

Обструкция трахеи может вызвать остановку дыхания и быстрое наступление смерти. Обструкция дистальных путей часто сопровождается упорным кашлем, рецидивирующими очагами инфильтрации дистальнее места обструкции. Может развиться ателектаз или перераздувание поврежденного участка легкого.

#### **Пневмонии при иммунодефицитных состояниях**

Иммунодефицитные состояния отмечаются при острых лейкозах, апластической анемии, диабете, СПИД, кортикостероидной терапии, лечении цитостатиками, опухолях, наркомании.

#### **Пневмонии с тяжелым иммунодефицитным состоянием обусловлены:**

- Цитомегаловирусной инфекцией
- *Pneumocystis carinii*
- Патогенными грибами
- Микобактериями туберкулеза

Клиническое течение пневмоний при иммунодефицитных состояниях характеризуется выраженной интоксикацией, часто сопровождается сепсисом. Острое течение заболевания позволяет предположить бактериальную инфекцию, медленное развитие заболевания – туберкулез или грибковую патологию. Отмечается слабый ответ на антибактериальную терапию.

### **Тяжесть состояния больных острой пневмонией**

Определяется выраженностью интоксикации, степенью дыхательной недостаточности, нарушениями гемодинамики, обширностью поражения легкого, деструкцией легочной ткани, развития пневмоторакса; поражением других органов (менингит, бактериальный перикардит, миокардит, острый диффузный гломерулонефрит, гепатит и др.).

**Критерии крайне тяжелой пневмонии:** резко выраженная интоксикация с церебральными и неврологическими нарушениями (острый психоз, менингит); острая тяжелая сердечно-сосудистая недостаточность (ИТШ, сердечная астма, отек легких); тяжелая дыхательная недостаточность. Все эти осложнения могут вызвать быструю гибель больных.

**Критерии тяжелой пневмонии:** отмечаются осложнения, выраженная интоксикация; респираторные и гемодинамические нарушения (ортостатический коллапс, умеренная хроническая недостаточность кровообращения); дыхательная недостаточность, деструктивные изменения в легких и др. Эти осложнения непосредственно не угрожают жизни больного. Дыхание более 30 в минуту, пульс более 110 в минуту.

Возбудители чаще других вызывающие тяжелое течение пневмонии: пневмококк, легионелла, инфлюенция, грамотрицательные энтеробактерии, золотистый стафилококк, и в отдельных случаях микопlasма.

**Пневмония средней тяжести** характеризуется отчетливой клинической симптоматикой, лихорадкой, интоксикацией, нерезкой дыхательной недостаточностью, умеренной тахикардией, гипотонией, умеренными изменениями периферической крови.

**Легкая пневмония.** Характеризуется отсутствием осложнений, минимальными клиническими проявлениями, минимальными изменениями в легких. Частота дыхания менее 25 в мин, пульс менее 90 в мин, объем поражения 1-2 сегмента, температура менее 38°.

Определение тяжести состояния больного острой пневмонией в ряде случаев затруднительно в связи с быстро, а иногда и стремительно, меняющейся клинической картиной заболевания.

### **Некоторые объективные критерии оценки тяжести пневмоний:**

Общее тяжелое состояние больного

Цианоз

Нарушения сознания, бред

Повышение температуры тела более 39° С.

Дыхательная недостаточность

Одышка (число дыханий более 30 в мин)

Р<sub>О<sub>2</sub></sub> артериальной крови менее 60 мм рт. ст.

Сердечно-сосудистая недостаточность

Тахикардия не соответствующая температуре тела

Артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт. ст., диастолическое – менее 60 мм рт. ст.)

Результаты лабораторных исследований

Лейкоцитоз более  $25 \cdot 10^9/\text{л}$

Лейкопения ниже  $4 \cdot 10^9/\text{л}$

Двухсторонняя или много долевая пневмония, плевральный выпот

Повышение уровня мочевины более 7 ммоль/л.

**Критерии перехода к ИВЛ:**

Число дыханий более 35 в мин,

РН артериальной крови менее 7,2,

PO<sub>2</sub> артериальной крови менее 70 мм рт. ст. при вдыхании 100 % кислорода,

PCO<sub>2</sub> артериальной крови – более 55 мм рт. ст.

**Затяжное течение острых пневмоний** отмечают, если на фоне адекватных лечебных мероприятий, при пневмококковой пневмонии не купируется клиника в течение 4 недель, но процесс заканчивается, в конечном итоге, полным выздоровлением.

Наиболее частыми причинами затяжного течения является поздно начатое или неадекватное лечение, аллергия к антибиотикам, отсутствие комплексного лечения, снижение реактивности организма, бронхообструктивный синдром.

При ряде других пневмоний, а также при осложнениях, даже при рациональном лечении выздоровление наступает через 4-6 нед. и более.

**Затяжное течение внебольничной пневмонии**

Если к исходу 3-го дня антибактериальной терапии не удалось стабилизировать состояние больного, отсутствует клинический ответ на лечение в течение 7 дней, или после временного улучшения вновь следует ухудшение самочувствия, необходимо уточнить возможные причины затяжного течения внебольничной пневмонии. К ним относят:

1. Неадекватный выбор антибиотика.
2. "Необычный" возбудитель заболевания.
3. Осложнение пневмонии (паропневмонический плеврит или эмпиема, внелегочные очаги отсева и инфекции, абсцедирование и др.).
4. Необходимо исключить тромбоэмболию ветвей легочной артерии.
5. Застойную сердечную недостаточность, обструктивный бронхит.

**Рецидивирующая пневмония** - это пневмония, при которой после улучшения возникает рецидив. Причинами могут быть обструкция дыхательных путей (рак, аденома бронхов, инородное тело), бронхоэктазы, муковисцидоз, снижение иммунитета, нарушение фагоцитоза, бронхолегочная секвестрация, повторяющаяся аспирация, суперинфекция, активизация латентного туберкулеза предшествующей пневмонией, неадекватная терапия.

**Осложнения острой пневмонии**

- Серозно-фибринозные или гнойные плевриты (в среднем до 40% больных). Плевриты не имеют особого значения в предсказании этиологии заболевания.
- Нагноительные процессы в легочной ткани - у 2,5-4 % больных с острыми пневмониями. Характерны для: стафилококковой инфекции, аэробных грамотрицательных энтеробактерий и анаэробов. Нехарактерны для: пневмококковой, микоплазменной и хламидийной пневмоний.
- Деструктивные осложнения - спонтанный пневмоторакс или инопневмоторакс.
- Острая дыхательная недостаточность. Чаще наблюдается при сопутствующем хроническом обструктивном бронхите, массивных пневмониях, у пожилых. Признаками острой дыхательной недостаточности являются цианоз, артериальная гипоксемия.
- Респираторный дистресс-синдром.

- Выраженная гипоксия и интоксикация часто сопровождается спутанностью сознания, психическими расстройствами.
- Тяжелая интоксикация часто сопровождается инфекционно токсическим шоком, миокардиодистрофией с артериальной гипотензией, аритмиями. Инфекционно-токсический шок чаще обусловлен грам отрицательной микрофлорой (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*).
- Отек легких. Возникает, как правило, при массивной пневмонии.
- Медиастинит.
- Сепсис. В том числе локальные инфекционные процессы, связанные с сепсисом: гнойный перикардит, медиастинит, септический эндокардит, менингит, менингоэнцефалит, инфекционно-токсические поражения печени, почек, мочевыводящих путей, суставов, прочих органов и др.
- Инфекционно-аллергические миокардиты.
- ДВС.
- ОПН.
- Кровохарканье, кровотечение.
- Миокардиты.
- Перикардит.
- Гепатит.
- Нефрит.

#### **Атипичные проявления пневмоний**

При этом нередко клиническая симптоматика может быть представлена утомляемостью, слабостью, тошнотой, анорексией, болями в животе, нарушениями сознания. Часто начало заболевания проявляется немотивированной слабостью, утомляемостью, сильным потоотделением по ночам.

#### **Диагностика заболевания**

Основывается: на данных клинической картины заболевания, данных физического обследования, результатах рентгенологического обследования с применением, в отдельных случаях, компьютерной томографии, ЯМР, результатах бактериологического обследования.

Стандартом диагностики пневмонии является рентгенография органов грудной клетки, задней, передней и боковой проекциях.

Определение этиологии на основании только клинических данных сомнительно. По мнению экспертов Американского торакального общества особенности клинкорентгенологического течения пневмонии не является адекватным показателем этиологии заболевания.

**Микробиологический метод** - исследование мокроты, бронхиальных смывов и трахеального аспирата. Мокрота должна быть тщательно собранной, своевременно обработанной, отмытой в стерильном физиологическом растворе (более  $10^5$  КОЕ/мл). Наиболее простым и информативным является метод окраски мазка по Граму. Диагностически значимым является обнаружение более 1000000 микробных тел в 1 мл мокроты. При фибробронхоскопическом взятии мокроты диагностическое значение имеет обнаружение  $10^3$  КОЕ/мл., при биопсии слизистой -  $10^4$  КОЕ/мл.

Для более точного получения информации об этиологии пневмонии выполняется посев мокроты. Получение результатов исследования может быть на 3-4 день и позже, поэтому выбор первого препарата должен определяться эмпирически.

При тяжелых пневмониях необходим посев крови на гемокультуру. Кровь берется во время повышения температуры, озноба.

У пожилых курильщиков необходимо исследовать мокроту на наличие атипичных клеток.

**Серодиагностика.** Используется при уточнении диагноза микоплазменной, хламидийной, легионеллезной, цитомегаловирусной пневмонии. Наибольшее значение имеет при нетипичном течении пневмонии, иммунодефицитных состояниях, алкоголизме, наркомании. Используется реакция непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ), реакция связывания комплемента (РСК), тесты ELISA (определение специфических антител к микоплазме или хламидиям). Больной обследуется в первые дни и на 10-12 день болезни. Положительным считается 4-х кратный рост титра АТ. Микоплазменные пневмонии диагностируются с помощью РСК с микоплазменным АГ. Вирусные пневмонии диагностируются с помощью РСК, РПГА. Может использоваться метод полимеразной цепной реакции (ПЦР).

При подозрении на легионеллезную инфекцию необходимо определения в моче антигена, легионеллы серогруппы 1.

В настоящее время разработаны методы определения в моче антигенов легионеллы, пневмококка, гемофильной палочки.

Осложнения пневмонии диагностируются с помощью других клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования (эхокардиография, ЭКГ, посевы крови на стерильность и т.д.).

#### **Дифференциальная диагностика**

Наличие очаговых инфильтратов в легких требует дифференциальной диагностики с целым рядом патологических состояний. Наиболее значимые представлены в таблице X.

### **Наиболее частые неинфекционные инфильтративные образования в легких**

#### **Новообразования**

- Первичный рак легкого (особенно т.н. пневмоническая форма бронхиоальвеолярного рака)
- Эндобронхиальные метастазы
- Аденома бронха
- Лимфома

#### **Тромбозмембрия легочной артерии и инфаркт легкого**

#### **Иммунопатологические заболевания**

- Системные васкулиты
- Волчаночный пневмонит
- Аллергический бронхолегочный аспергиллез
- Облитерирующий бронхолиит с организуемой пневмонией
- Идиопатический легочный фиброз
- Эозинофильная пневмония
- Бронхоцентрический гранулематоз

### Прочие заболевания/патологические состояния

- Застойная сердечная недостаточность
- Лекарственная (токсическая) пневмопатия
- Аспирация инородного тела
- Саркоидоз
- Легочный альвеолярный протеиноз
- Липоидная пневмония
- Округлый ателектаз

### Дифференциальная диагностика крупозной пневмонии

Клиническая картина пневмококковой пневмонии достаточно типична и обычно затруднений не вызывает. Однако у пожилых приходится проводить дифференциальный диагноз с инфаркт-пневмонией. При инфаркт-пневмонии сначала появляется боль в грудной клетке, а затем повышение температуры. Этот признак наряду с данными рентгенологического и исследованием легочного кровотока (перфузионная сцинтиграфия) позволяет установить правильный диагноз.

### Рентгенологические различия острых пневмоний и туберкулезного инфильтрата

Часто возникает необходимость дифференциации туберкулезного инфильтрата и пневмоний. Отличия представлены в таблице.

### Дифференциация туберкулезного инфильтрата и пневмоний (Е.Е.Гогин, Е.С.Тихомиров, 1991)

Признак	Очаговая пневмония	Крупозная пневмония	Туберкулезный инфильтрат
Плотность инфильтрата легочной ткани	Нечеткие неинтенсивные очаговые тени до 1-1,5 см в диаметре (могут быть сливные)	Интенсивная гомогенная, долевая или очаговая	Обычно однородная, томографически - плотные включения
Прилежащая легочная ткань	Усиление легочного рисунка	Четкие выпуклые границы пораженной доли, отсутствие изменений в соседних участках	Свежие очаги; тяжистосетчатые тени интерстициальных изменений. Нередко старые петрификаты
Тень корня легкого	Расширена	Расширена	По направлению к корню легкого перибронхиальные изменения - "дорожка", в корне иногда обызвествленные лимфатические узлы
Плевральная реакция	Уплотнение междолевой плевры	Уплотнение париетальной плевры, выпот	Характерны следы предшествовавших изменений, спайки с перикардом
Подвижность диафрагмы	Изменена непостоянно	Часто ограничена	Неровность контура купола диафрагмы

Оценка характера мокроты также может быть использована для отличия различных пневмоний.

**Характер мокроты при различных легочных заболеваниях (Е.Е.Гогин, Е.С.Тихомиров, 1991)**

При- знак	Крупозная пневмония	Фридленде- ровская пнев- мония	Постгриппоз- ная пневмония	Стафило- кокковая пневмония	Абсцесс легких
Кон- сис- тенция	Вязкая, липкая, стекловид- ная	Обильная, тя- гучая, липкая	Слизисто- гнойная	Гнойная, скудная	Двух или трехслойная, обильная при поворо- те на здоро- вый бок
Окра- ска	Равномер- но бурая, ржавая	Кирпично- красные уча- стки	Отдельные прожилки кро- ви или крово- харканье	Отдельные бурые час- тицы	Гнойная, слив- кообразная, иногда зеле- новатая
Осо- бенно- сти	Вначале скудная, за- тем неред- ко обиль- ная, после кризиса гнойная	Своеобразный "мясной" запах	Часто сохра- няется сильный приступооб- разный непро- дуктивный кашель		Сладкова- тый тошно- творный за- пах, син- дром проры- ва
Мик- роско- пия	Эритроци- ты, ней- трофилы, нити фиб- рина, аль- веолярный эпителий, кровяной пигмент	Многочислен- ные эластиче- ские волокна, лейкоциты	Нейтрофилы, отдельные скопления эритроцитов (малоизменен- ных), цилин- дрический эпи- телией пласта- ми	Малохарак- терная	Эластиче- ские волок- на, детрит, гной, иногда кровь
Бакте- рио- скопия	Отдельно полярно располо- женные клетки	Множество грубых гра- мотрицатель- ных палочек	Непостоянные находки	Редкие кок- ки	Многочис- ленные раз- нообразные бактерии
Диаг- ности- ческая цен- ность	Патогно- монична	Нередко па- тогномонична	Иногда значи- тельная	Относи- тельная	Весьма ве- лика

## **Неотложные состояния при острой пневмонии**

### ***Инфекционно-токсический шок (ИТШ)***

Выделяют 3 стадии ИТШ:

- интоксикация без признаков шока;
- “теплый” шок, характеризующийся низким периферическим сопротивлением и высоким сердечным выбросом;
- “холодный” шок, с высоким периферическим сопротивлением и низким сердечным выбросом.

Первая стадия ИТШ по клиническим проявлениям напоминает течение острого воспалительного бронхолегочного процесса: озноб, гипотермия, гипервентиляция с развитием респираторного алкалоза, иногда тошнота, рвота, понос, беспокойство или заторможенность.

Вторая стадия ИТШ также клинически очерчена: бледность конечностей с акроцианозом, тахипноз, гипотония, заторможенность, олигурия. Снижение артериального давления и олигурия при высоком сердечном выбросе знаменует полное развитие второй стадии ИТШ. Летальность больных во второй стадии ИТШ около 40%.

Третья стадия ИТШ характеризуется выраженными нарушениями микроциркуляции, гипоксемией, метаболитными сдвигами. Кожные покровы бледные, холодные на ощупь. Нередко появляются петехиальная сыпь. Сохраняется тахикардия и тахипноз, над легкими выслушиваются влажные хрипы, а над сердцем – “ритм галопа”. Увеличивается олигурия, температура тела может снижаться. Определяется глубокий метаболический алкалоз. При прогрессировании шока больные обычно впадают в стопорозное состояние. Летальность в третьей стадии ИТШ достигает 60%.

### ***Отек легких***

- Генез: пневмония может усугубить левожелудочковую недостаточность и привести к развитию гемодинамической формы отека легких за счет чрезмерного повышения гидростатического давления в капиллярах малого круга кровообращения.
- Токсический отек легких, связанный с увеличением проницаемости сосудистой стенки под воздействием на нее токсических продуктов, главным образом микробных токсинов.

### ***Острая дыхательная недостаточность***

Причины ее развития многообразны:

- выключение большого объема легочной ткани из газообмена при сливной пневмонии;
- несоответствие между вентиляцией и перфузией легких (неравномерность вентиляции) вследствие выраженных нарушений бронхиальной проходимости из-за обильного образования патологического секрета и бронхоспазма;
- шунтирование крови в легких вследствие развития ДВС-синдрома;
- развитие токсического или гемодинамического отека легких и др.



## **Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС)**

Критериями развития ДВС-синдрома являются:

- нарушение микроциркуляции (острая легочная, почечная, печеночная недостаточность), нарушение церебральной микроциркуляции (головокружение, обмороки, спутанность сознания);
- развитие геморагий (петехиально-пятнистые на коже, гематомы на месте инъекций, спонтанные кровотечения и кровоизлияния различной локализации);
- лабораторные нарушения гемостаза (от гипер- до более или менее глубокой гипокоагуляции). Обязателен контроль уровня антитромбина III (снижение), плазминогена (снижение). Принимается во внимание снижение количества тромбоцитов, удлинение тромбинового времени, снижение фибриногена.

### **Лечение**

**Основные направления лечебных мероприятий:**

- Режим.
- Лечебное питание.
- Лечение основного заболевания (этиотропное, патогенетическое, симптоматическое, физиотерапевтическое лечение, медикаментозное и немедикаментозное).
- Коррекция осложнений.
- Лечение сопутствующих заболеваний
- Проведение реабилитационных мероприятий.

### **Режим**

При легком течении и возможности обеспечения контроля за состоянием больного может проводиться амбулаторное лечение. В остальных случаях больные должны быть госпитализированы.

### **Питание**

Обильное питье: соки, клюквенный морс, настой шиповника и т.д. Достаточное количество витаминов и достаточная калорийность пищи.

### **Показания к госпитализации**

1. Данные физического обследования:

- частота дыхания  $> 30/\text{мин}$ ;
- диастолическое артериальное давление  $< 60 \text{ мм рт.ст.}$ ;
- систолическое артериальное давление  $< 90 \text{ мм рт.ст.}$ ;
- частота сердечных сокращений  $> 125/\text{мин}$ ;
- температуры тела  $< 35,0^\circ\text{C}$  или  $> 40,0^\circ\text{C}$ ;
- нарушения сознания.

2. Лабораторные и рентгенологические данные:

- количество лейкоцитов периферической крови  $< 4,0 \cdot 10^9/\text{л}$  или  $> 25,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ;  $\text{SaO}_2 < 92\%$  (по данным пульсоксиметрии),

- $\text{PaO}_2 < 60$  мм рт.ст. и/или  $\text{PaCO}_2 > 50$  мм рт.ст. при дыхании комнатным воздухом;
- креатинин сыворотки крови  $> 176,7$  мкмоль/л или азот мочевины  $> 7,0$  ммоль/л (азот мочевины = мочевины, ммоль/л / 2,14);
- пневмоническая инфильтрация, локализуемая более чем в одной доле;
- наличие полости (полостей) распада;
- плевральный выпот; быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких (увеличение размеров инфильтрации  $> 50\%$  в течение ближайших 2-х суток);
- гематокрит  $< 30\%$  или гемоглобин  $< 90$  г/л; внелегочные очаги инфекции (менингит, септический артрит и др.);
- сепсис или полиорганная недостаточность, проявляющаяся метаболическим ацидозом ( $\text{pH} < 7,35$ ), коагулопатией.

3. Невозможность адекватного ухода и выполнения всех врачебных предписаний в домашних условиях.

#### **Рационально лечение в стационаре в следующих случаях:**

- Возраст старше 60 лет;
- Наличие сопутствующих заболеваний (хронический бронхит/ХОБЛ, бронхоэктазия, злокачественные новообразования, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, хронический алкоголизм, наркомания, выраженный дефицит массы тела, цереброваскулярные заболевания);
- Неэффективность стартовой антибактериальной терапии;
- Желание пациента и/или членов его семьи.

**Госпитализация в реанимационное отделение проводится в следующих случаях:**

- тахипноэ  $> 30$ /мин;
- систолическое артериальное давление  $< 90$  мм рт.ст.;
- двусторонняя или многодолевая пневмоническая инфильтрация;
- быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких;
- септический шок или необходимость введения вазопрессоров  $> 4$  ч;
- острая почечная недостаточность).

При тяжелом течении необходим строгий постельный режим до купирования опасных для жизни осложнений. Постельный режим назначается на весь период лихорадки и интоксикации. Обычно 2-3 дня. Палатный режим назначается после снижения температуры.

#### **Лечение антибиотиками**

Основным направлением лечения является проведение ранней и адекватной терапии антибиотиками. Выбор их осуществляют в зависимости от предполагаемой, а в последующем и установленной этиологии заболевания. Выбор антибиотика с учетом клинических ситуаций, условий ее возникновения представлен в таблице 10.

## Эмпирическая терапия пневмоний

Клинические ситуации	Препараты первого выбора	Препараты резерва
<b>I. Внебольничные пневмонии</b>		
1. Пациенты до 60 лет с нетяжелыми пневмониями	Аминопенициллины, макролиды.	Доксициклин, фторхинолоны
2. Пациенты старше 60 лет и/или лица с сахарным диабетом, ХПН, СН, хроническими заболеваниями печени, психическими болезнями, алкоголизмом	$\beta$ лактамные антибиотики + макролиды, Цефалоспорины II поколения + макролиды.	Фторхинолоны
3. Пациенты с тяжелой пневмонией	Цефалоспорины III поколения (цефотаксим или цефтриаксон в максимальных дозах) + макролиды для парентерального введения.	Новые фторхинолоны, моксифлоксацин, тровафлокс
<b>II. Госпитальные инфекции</b>		
1. Пневмонии в отделениях общего профиля без предшествовавшего антибактериального лечения	Цефалоспорины III поколения, цефотаксим, цефтриаксон.	Препараты второго ряда: цефалоспорины III-IV пок. + Аминогликозиды.
2. Поздние пневмонии у больных в отделениях интенсивной терапии	Карбапенемы, цефалоспорины III-IV поколения + аминогликозиды, Азтреонам + аминогликозиды, Фторхинолоны, Гликопептиды.	-
III. Пневмонии на фоне нейтропении	Карбапенемы, Антипсевдомонадные пенициллины + аминогликозиды, Азтреонам + аминогликозиды, Фторхинолоны, Гликопептиды, Амфотерицин В, Флюконазол.	-
IV. Аспирационные пневмонии	Защищенные $\beta$ -лактамы (Аугментин, Амоксициллин + клавулоновая кислота), Цефимицины (цефокситин, цефотетан, цефметазол), Карбапенемы (имипинем) + метронидазол, тинидазол.	-

Для выбора антибиотика может использоваться исследование мокроты с окраской ее по граму. Возможности выбора антибиотиков при различных исследованиях представлены в таблице 11.

**Выбор антибиотиков по данным микроскопии мазка мокроты, окрашенного по граму (Захаренко А.Г. и др., 1997)**

Микроскопия	Возможный возбудитель	Препарат выбора
Грамположительные диплококки	пневмококк	пенициллин, ампициллин, макролиды
Цепочка грамположительных кокков	стрептококк	пенициллин, ампициллин, эритромицин и др. макролиды, линкомицин
Грозди грамположительных палочек	стафилококк	оксациллин, хинолоны, аугментин, уназин, цефалоспорины
Короткие грамотрицательные палочки	гемофильные	ампициллин, левомецетин, цефалоспорины, тетрациклины
Грамотрицательная флора	клебсиелла	хинолоны, гентамицин
Грамположительная флора	стрептококки	пенициллин, ампициллин, эритромицин и др. макролиды, линкомицин, цефалоспорины
Сочетание грамположительной и грамотрицательной флоры	ассоциация бактерий	левомецетин, ампициллин, цефалоспорины, пенициллины с ингибиторами $\beta$ -лактамаз

При выявлении возбудителя необходимо проведение этиотропной терапии (см. таблицу 12). Безусловно, такой подход наиболее оправдан, особенно в тех случаях, когда удается оценить и эффективность антибиотиков. Однако в связи с длительностью исследований реализовать его весьма сложно.

**Выбор антибиотиков при различных пневмониях (по А.Э.Макаревичу, 2000)**

Возбудитель	Первый ряд	Второй ряд	Третий ряд
<i>Гр(+) азробы</i>			
Пневмококк: пенициллиночувствительный;	Пенициллины	Цефалоспорины 1-2-3 п., эритромицин и другие макролиды, линкомицин	Тетрациклины, котримоксазол (бак-трим, бисептол)
пенициллинрезистентный	Цефалоспорины 2-3 п, ванкомицин	Тетрациклины, эритромицин и другие макролиды, котримоксазол	
Стрептококк пиогенный	Пенициллины, карбенициллин	Эритромицин и другие макролиды, линкомицин	Цефалоспорины 2 п.

Стафилококк: пенициллиночувствительный; пенициллинрезистентный	Оксациллин  Метициллин	Цефалоспорины 1-2 п.  Ванкомицин, Цефалоспорины 2-3 п.	Клиндамицин, эритромицин  Аминогликозиды
<b>Гр(-) аэробы</b>			
Энтеробактер	Цефалоспорины 3 п.	Пенициллины 5 п. (азлоциллин, мезлоциллин)	-
Кишечная палочка	Ампициллин, пенициллины с ингибиторами β-лактамаз (уназин, амоксиклав)	Цефалоспорины 3 п.	Ко-тримоксазол, аминогликозиды, метронидазол
Протей	Пенициллины 4,5 п.	Аминогликозиды, Фторхинолоны	Бактрим
Синегнойная палочка	Антисинегнойные пенициллины 5 п. (тикариллин, азлоциллин), цефалоспорины 3 п.	Фторхинолоны, тиенам	Аминогликозиды
Гемофильная палочка: пенициллиночувствительная; пенициллинрезистентная	Ампициллин, амоксициллин  Уназин, амоксиклав	Цефалоспорины 2-3 п.  Тетрациклины, фторхинолоны,	Ко-тримоксазол  Аминогликозиды, ко-тримоксазол
Клебсиелла	Цефалоспорины 3 п.	Аминогликозиды, пенициллины 5 п.	Фторхинолоны
<b>Гр(-) анаэробы</b>			
Бактероиды	Цефалоспорины 3 п.	Пенициллины 5 п., клиндамицин	Метронидазол
<b>Атипичные патогены</b>			
Микоплазма	Эритромицин и другие макролиды	Тетрациклины, фторхинолоны.	-
Легионелла	Эритромицин и другие макролиды	Тетрациклины, фторхинолоны, рифампицин	-

### Критерии эффективности антибактериальной терапии

Критериями эффективности антибактериальной терапии являются: снижение температуры тела, уменьшение интоксикации, уменьшение одышки, уменьшение количества мокроты, улучшение общего состояния, нормализация лейкоцитарной формулы, положительная динамика аускультативных и рентгенологических данных.

Оценка эффективности проводится через 48-72 часа после начала терапии. Если у пациента сохраняется высокая лихорадка и интоксикация, или симптоматика прогрессирует, то лечение следует признать неэффективным, антибактериальный препарат заменить и повторно оценить целесообразность госпитализации пациента.

### Критерии достаточности антибактериальной терапии ВП :

- Температура <37,5°C
- Отсутствие интоксикации

- Отсутствие дыхательной недостаточности (частота дыхания менее 20 в минуту)
- Отсутствие гнойной мокроты
- Количество лейкоцитов в крови  $< 10 \cdot 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов  $< 80\%$ , юных форм  $< 6\%$
- Отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме.

При длительном и неэффективном лечении пневмонии необходимо провести дифференциальную диагностику с раком легкого, туберкулезом, застойной сердечной недостаточностью и др.

#### **При развитии абсцесса**

Антибиотиками выбора являются амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам или тикарциллин/клавуланат внутривенно; возможно применение цефоперазон/сульбактама внутривенно. К альтернативным препаратам относятся: линкозамиды + аминогликозиды или цефалоспорины III-IV поколений; фторхинолоны + метронидазол; карбапенемы.

#### **Терапия при развитии эмпиемы**

Проводится с учетом возбудителя, обнаруженного после пункции и определения чувствительности к антибиотикам при посеве. Если возбудитель не выявлен по какой-либо причине, остром течении, то назначаются те антибиотики, действующие на микрофлору, наиболее часто вызывающую постпневмонические плевриты (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus* и *H. Influenzae*). В этом случае рационально выбрать цефалоспорины II-IV поколения.

При длительном или подостром течении плеврита наибольшее значение в развитии плеврита имеют анаэробные стрептококки, бактероиды и грамотрицательные энтеробактерии. Препаратами выбора являются амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам, альтернативными являются цефалоспорины III-IV поколений, карбапенемы.

#### **Ступенчатость терапии антибиотиками**

Рационален быстрый переход с парентерального на пероральный путь введения в возможно более короткие сроки, сокращение срока пребывания больного в стационаре. В этом случае лечение становится существенно дешевле. Для выполнения этой программы используется один и тот же эффективный антибиотик, что обеспечивает преемственность лечения. Возможно пероральных форм антибактериальных препаратов, близких по своим антимикробным свойствам.

**Переход к пероральному приему антибиотиков может быть рационален в следующих случаях:**

- нормальная температура тела ( $< 37,5^\circ\text{C}$ ) при двух последовательных измерениях с интервалом 8 ч;
- уменьшение одышки;
- отсутствие нарушения сознания;
- положительная динамика других симптомов заболевания;
- отсутствие нарушений gastrointestinalной абсорбции;
- согласие (настроенность) пациентов на пероральное лечение.

### **Продолжительность антибактериальной терапии**

При нетяжелой внегоспитальной пневмонии антибактериальная терапия может быть прекращена по достижении стойкой нормализации температуры тела. Длительность лечения обычно составляет 7-10 дней.

При микоплазменной или хламидийной пневмонии продолжительность терапии составляет 14 дней.

Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков ВП не является абсолютным показанием к продолжению антибактериальной терапии или ее модификации. Ликвидация их происходит самостоятельно или под влиянием симптоматической терапии.

**Дезинтоксикационная терапия** должна включать обильное питье, внутривенное введение реополиглюкина, гемодеза, физиологического раствора или 5 % раствора глюкозы.

**Отхаркивающие препараты**, способствующие улучшению отхождения мокроты (бромгексин, ласольван, термопис и др.).

**Бронхолитики** – назначают при бронхообструктивном синдроме (солутан, зуфиллин и др.).

### **Нестероидные противовоспалительные препараты**

Назначают в качестве жаропонижающих при температуре тела более 38,5<sup>0</sup>С. Бруфен, индометацин и др. могут применяться на заключительном этапе течения ОП, после окончания курса антибактериального лечения, для улучшения рассасывания воспалительной инфильтрации.

### **Коррекция нарушений иммунного статуса**

- Внутривенное введение свежемороженой плазмы.
- Противокоревой гамма-глобулин. Препарат наиболее показан и эффективен при резком снижении иммуноглобулина G (меньше 5 г/л).
- Антистафилококковый гамма-глобулин.
- Иммуноглобулин с повышенным содержанием антител к синегнойной палочке, протей, другим грамотрицательным бактериям. Эти препараты вводят внутримышечно по 3-7 мл ежедневно, либо через день. Всего 5-7 инъекций. У крайне тяжелых больных показано внутривенное вливание человеческого гамма-глобулина по 25-50 мл ежедневно или через день в течение 5-7 дней.
- Нуклеинат натрия. Стимулирует функцию почти всех звеньев клеточного и гуморального иммунитета. Назначают внутрь по 0,8-3 г в сутки в течение 2-3 недель.
- Левамизол применяют по 150 мг однократно в течение недели или в той же дозе в течение 3 дней с перерывом 4 дня, всего 2-3 курса.
- Т-активин и тималин вводят подкожно 1 раз в сутки 40-100 мкг в течение 5-7 дней. Тималин вводят внутримышечно в 0,25% растворе новокаина по 10-30 мг препарата в течение 5-20 суток.

### **Другие группы лекарственных препаратов**

На фоне выраженной сенсибилизации необходимо использование курса глюкокортикоидов.

В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства эффективности при пневмониях биогенных стимуляторов, антигистаминных препаратов, витаминов, иммуномодуляторов (исключая гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и препараты IgG для внутривенного введения), а также длительного применения нестероидных противовоспалительных средств при внегоспитальных пневмониях.

### **Физиотерапевтическое лечение**

Горчичники обеспечивают местные отвлекающие воздействия. Их можно назначать с первых дней заболевания, при снижении температуры тела.

При купировании осложнений, отсутствии подозрений на опухоль, тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы, применяют СВЧ, УВЧ, парафин и др.

При бронхообструктивном синдроме показаны ингаляции с бронхолитиками.

При высоком риске развития фиброза назначают фонофорез с гидрокортизоном или лидазой.

Усилению рассасывания пневмонии и восстановлению нарушенных функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем способствует раннее применение лечебной гимнастики.

### **Затяжное течение пневмонии**

Если на фоне улучшения клинической картины к исходу 4-й недели от начала заболевания не удается достичь полного рентгенологического разрешения очагово-инфильтративных изменений в легких, следует говорить о медленно разрешающейся или затяжной ВП.

#### **Факторы риска затяжного течения:**

- а) возраст старше 55 лет;
- б) хронический алкоголизм;
- в) наличие сопутствующих инвалидизирующих заболеваний внутренних органов (хроническая обструктивная болезнь легких, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность, злокачественные новообразования, сахарный диабет и др.);
- г) тяжелое течение ВП;
- д) многодолевая распространенность пневмонической инфильтрации;
- е) вирулентные возбудители заболевания (*L. pneumophila*, *S. aureus*, грамотрицательные энтеробактерии);
- ж) курение;
- з) клиническая неэффективность проводимой терапии (сохраняющиеся лейкоцитоз и лихорадка);
- и) вторичная бактериемия.

Причиной затяжного течения пневмонии может быть приобретенная антибиотикорезистентность. Факторами риска антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* являются:

- возраст > 65 лет,
- терапия β-лактамами в течение предшествующих 3 месяцев,
- хронический алкоголизм,
- иммунодефицитные заболевания или состояния,
- сопутствующие заболевания внутренних органов.



**Критериями выздоровления** являются полное исчезновение физических и рентгенологических признаков пневмонической инфильтрации, нормализация температуры тела и общего состояния, исчезновение нарушенных функций внешнего дыхания, нормализация показателей крови.

### **Прогноз**

ОП обычно заканчивается выздоровлением к концу 3-4 недели, обратное развитие симптомов с 7-14 дня. Летальные исходы при пневмониях составляют 2-5 %. У пожилых людей с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы летальность возрастает до 15-20 %. В структуре смертности развитых стран пневмонии занимают 4-5 место.

### **Профилактика**

Закаливание организма (физкультура, душ, лыжи, плавание и т.д.);  
Санация хронических очагов инфекции.

Для профилактики возникновения пневмоний может использоваться поливалентная пневмококковая и гриппозная вакцины. Эффективна в отношении 85-90% серотипов *Sfреptococcus pneumoniae*. Вводится 1 раз на 5 лет. Наиболее рационально использовать ее у пожилых, ослабленных людей, при сопутствующем сахарном диабете. Вакцина Pneuma 23 выпускается в пластиковом шприце.

Для проведения вакцинации Комитет советников по иммунизационной практике (Advisory Committee on Immunization Practices — ACIP, 2001) выделяет следующие группы:

- Лица старше 50 лет
- Лица, проживающие в домах длительного ухода для престарелых
- Взрослые и дети, страдающие хронические бронхолегочными (включая бронхиальную астму) и сердечно-сосудистыми заболеваниями
- Взрослые и дети, подлежащие постоянному медицинскому наблюдению и находящиеся на стационарном лечении в предшествующем году по поводу метаболических расстройств (включая сахарный диабет), заболеваний почек, гемоглобинопатии, иммуносупрессии (включая медикаментозную и ВИЧ-инфекцию)
- Дети и подростки (от 6 месяцев до 18 лет), получающие длительную терапию асперином и имеющие риск развития синдрома Reye после перенесенного гриппа
- Женщины, находящиеся во 2-3 триместрах беременности.

Вакцинация медицинских работников уменьшает риск летальных исходов среди пациентов. В связи с этим имеются показания к ее проведению у следующих групп:

- Врачи, медсестры и другой персонал больниц и амбулаторных учреждений
- Сотрудники отделений сестринского ухода
- Члены семей (включая и детей) лиц, входящих в группы риска
- Медицинские работники, осуществляющие уход на дому за лицами, входящими в группы риска.

Оптимальное время для проведения вакцинации — октябрь — первая половина ноября. Вакцинация должна проводиться ежегодно, так как уровень защитных антител снижается в течение ближайшего года.

### **Исходы**

Обычно пневмонии заканчиваются выздоровлением, восстановление структуры и функции легочной ткани. Однако при снижении рассасывания фибрина в альвеолах может развиться пневмосклероз.

### **Частота и причины летальных исходов**

Летальность при ВГП оказывается наименьшей (1-3%) у лиц молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний.

Наиболее высокая летальность наблюдается при ВП, вызванной:

- *S. pneumoniae*,
- *S. aureus*,
- *Legionella pneumonia*,
- *Klebsiella pneumoniae*.

У пациентов старше 60 лет, при наличии сопутствующих заболеваний (хроническая обструктивная болезнь легких, злокачественные новообразования, алкоголизм, сахарный диабет, заболевания почек и печени, сердечно-сосудистые заболевания и др.), при тяжелом течении ВГП, летальность достигает 15-30%.

### **Прогноз**

Следует обратить внимание на то, что при пневмонии вероятность летального исхода больных ВП в определенной мере не зависит от данных анамнеза, физического и лабораторного исследований.

**Наиболее значимые факторы, ассоциированные с повышением риска летальных исходов:**

- Наличие одышки,
- Гипотермия (менее 37 °C),
- Гипотензия (АД менее 100 мм рт. ст.),
- Лейкоцитопения (менее  $3 \cdot 10^9/\text{л}$ ),
- Лейкоцитоз (более  $25 \cdot 10^9/\text{л}$ )
- Поздняя диагностика и задержка с началом антибактериальной терапии (более 8 ч) обуславливают худший прогноз заболевания.

**Сопутствующие заболевания, существенно ухудшающие прогноз:**

- Сахарный диабет,
- Застойная сердечная недостаточность,
- Хроническая почечная недостаточность,
- Цирроз печени,
- Алкоголизм,
- Наркомания,
- Дистрофия,
- Хронический обструктивный бронхит.

## Пневмонии в классификации МКБ-10

- S B01.2+ Ветряная оспа с пневмонией (J17.1\*)
- S B05.2+ Корь, осложненная пневмонией (J17.1\*)
- S B20.6 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*
- S J11.0 Грипп с пневмонией, вирус не идентифицирован
- R J12 Вирусная пневмония, не классифицированная в других рубриках
- S J12.0 Аденовирусная пневмония
- S J12.1 Пневмония, вызванная респираторным синцитиальным вирусом
- S J12.2 Пневмония, вызванная вирусом парагриппа
- S J12.8 Другая вирусная пневмония
- S J12.9 Вирусная пневмония неуточненная
- R J13 Пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*
- R J14 Пневмония, вызванная *Haemophilus influenzae* [палочкой Афанасьева-Пфейффера]
- R J15 Бактериальная пневмония, не классифицированная в других рубриках
- S J15.0 Пневмония, вызванная *Klebsiella pneumoniae*
- S J15.1 Пневмония, вызванная *Pseudomonas* (синегнойной палочкой)
- S J15.2 Пневмония, вызванная стафилококком
- S J15.3 Пневмония, вызванная стрептококком группы В
- S J15.4 Пневмония, вызванная другими стрептококками
- S J15.5 Пневмония, вызванная *Escherichia coli*
- S J15.6 Пневмония, вызванная другими аэробными грамотрицательными бактериями
- S J15.7 Пневмония, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*
- S J15.8 Другие бактериальные пневмонии
- S J15.9 Бактериальная пневмония неуточненная
- R J16 Пневмония, вызванная другими инфекционными возбудителями, не классифицированная в других рубриках
- S J16.0 Пневмония, вызванная хламидиями
- S J16.8 Пневмония, вызванная другими уточненными инфекционными возбудителями
- R J17\* Пневмония при болезнях, классифицированных в других рубриках
- S J17.0\* Пневмония при бактериальных болезнях, классифицированных в других рубриках
- S J17.1\* Пневмония при вирусных болезнях, классифицированных в других рубриках
- S J17.2\* Пневмония при микозах
- S J17.3\* Пневмония при паразитарных болезнях
- S J17.8\* Пневмония при других болезнях, классифицированных в других рубриках
- R J18 Пневмония без уточнения возбудителя
- S J18.0 Бронхопневмония неуточненная
- S J18.1 Долевая пневмония неуточненная
- S J18.2 Гипостатическая пневмония неуточненная
- S J18.8 Другая пневмония, возбудитель неуточнен
- S J18.9 Пневмония неуточненная
- S J85.1 Абсцесс легкого с пневмонией.

## АБСЦЕСС И ГАНГРЕНА ЛЕГКОГО

Под абсцессом понимают формирование более или менее ограниченной полости в результате некроза и гнойного расплавления легочной паренхимы.

Гангрена легкого значительно более тяжелое патологическое состояние с массивным омертвением и распадом, быстрым гнойным расплавлением и отторжением ткани легкого без тенденции к четкому отграничению ее жизнеспособной части.

В тех случаях, когда не удается различить абсцесс и гангрену используют термин **деструктивный пневмонит**. При наличии множественных полостей или при солитарной полости менее 2 см в диаметре используют термин **“некротизирующая или деструктивная пневмония”**.

Исключения: казеозная пневмония, туберкулезная каверна, сифилитическая гума.

### Распространенность

Детально не изучена. Чаще болеют мужчины 20-50 лет.

### Причины абсцесса легкого:

- осложнение пневмоний разных видов - чаще аспирационных (аспирационные АЛ), бронхогенных или некротизирующих, вызванных анаэробными бактериями, бациллами Коха, грибами;
- механическая обструкция бронхов - бронхогенный рак, инородное тело, стеноз бронха (из-за предшествующих болезней или травм);
- ТЭЛА (инфаркт легких);
- посттравматические изменения (инфицированная легочная гематома после тупых или проникающих травм);
- септические эмболы и заносы инфекции из внелегочных источников: средостения (правосторонний инфекционный эндокардит), поддиафрагмальной области (абсцесс печени).

### Инфекционная флора

- Гноеродные кокки. В первую очередь - золотистый стафилококк.
- Анаэробные и условно анаэробные микроорганизмы.
- Другие микроорганизмы: стрептококк, энтеробактер, амеба и другие простейшие (в тропических и субтропических странах), актиномицеты.

Образование абсцесса иногда осложняет пневмонию, вызванную *Klebsiella pneumoniae* (палочкой Фридлендера), *Staphylococcus aureus*, *Actinomyces israelii*, β-гемолитическим стрептококком, *Streptococcus milleri* и другими аэробными или микроаэрофильными стрептококками, *Legionella* sp. или *Hemophilus influenzae*.

Абсцесс легких при иммунодефицитных состояниях обусловлен *Nocardia*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Phycomyces*, атипичными микобактериями (в первую очередь *M. Avium-intracellulare* или *M. kansasii*) и грамотрицательными бактериями.

Причиной острых и хронических негнилостных абсцессов легких могут быть также бластомикоз, гистоплазмоз и кокцидиоидомикоз, особенно в эндемических регионах.

К редким причинам относят септические эмболы легочных сосудов, вторично инфицированные легочные инфаркты, непосредственное распространение амебного или бактериального абсцесса печени на нижнюю долю легкого через диафрагму.

#### **Локализация**

Чаще абсцессы возникают в заднем сегменте верхней доли ( $S_2$ ) или верхнем сегменте нижней доли ( $S_6$ ).

### **Патогенез деструктивных пневмонитов**

#### **Предрасполагающие факторы:**

1. Снижение общей и местной сопротивляемости.
2. Аспирация инфицированной слюны, слизи из носоглотки, содержимого желудка.
4. Обтурация мелких бронхиол с нарушением дренажной функции и развитием ателектаза.
5. Инородные тела верхних дыхательных путей.
6. Хронический бронхит, БА, грипп, сахарный диабет, бронхогенный рак и др. хронические заболевания.
7. Синуситы.
8. Алкоголизм, наркомания.
9. Желудочно-пищеводный рефлюкс.
10. Операции на желудке или пищеводе.
11. Эпилепсия.
12. Легочные новообразования.

Абсцессы легких чаще возникают при аспирации инфицированного материала из верхних дыхательных путей в период бессознательного состояния, при алкогольном опьянении, при заболеваниях ЦНС, интубационном наркозе, неадекватном применении седативных средств. У лиц старше 55 лет абсцесс часто связан с бронхогенным раком.

#### **Пути проникновения инфекции в легкие:**

- Трансбронхиальный (ингаляционно, с аспирацией инфицированной слюны, слизи, попадание инородных тел).
- Аспирации способствуют нарушения глотания, кашлевого рефлекса, бессознательное состояние (наркоз, алкогольное опьянение, черепно-мозговые травмы, нарушения мозгового кровообращения, эпилепсия и др.).
- Гематогенные абсцессы отмечаются при флебитах, эндокардите трикуспидального клапана. Характерна множественность, двустороннее поражение легких.
- Возможен прямой занос инфекции при травмах. Наблюдается в основном при слепых огнестрельных ранениях. Особенно, если с пулей или осколком в легкие попадают куски ткани, одежды, и др. инородные частицы. В патогенезе травматических инфекционных деструкций играет внутрилегочное кровоизлияние с последующим нагноением.
- Распространение инфекции из окружающих тканей (прорыв поддиафрагмальных абсцессов, гнойников печени через диафрагму).

### **Динамика патологического процесса при деструктивных пневмонитах**

В патогенезе развития абсцессов значительную роль играют системные и локальные нарушения иммунитета.

Некроз и распад легкого в зоне инфильтрации определяется воздействием на легочную ткань продуктов жизнедеятельности гноеродных микроорганизмов, активацией протеолитических ферментов, ишемией при локальном тромбозе ветвей легочной артерии в области патологического процесса.

**Ранняя деструкция** характерна для аспирационных пневмонитов, гематогенных абсцессов.

**Поздняя деструкция** наблюдается чаще у большинства неаспирационных бронхогенных пневмонитов, при которых гноеродная микрофлора поражает легочную ткань вторично.

При расплавлении участка легкого формируется полость, заполненная гноем. В последующем гной прорывается в бронх. При хорошем оттоке гноя интоксикация быстро ликвидируется, полость очищается, окружающий инфильтрат рассасывается.

В последующем полость спадается, наступает выздоровление. У ряда больных формируется фиброз, реже кистоподобная полость.

При неадекватном оттоке гноя продолжается тяжелая интоксикация, нарастает деструкция легочной ткани.

Обычно абсцесс прорывается в бронх, а его содержимое откашливается. Однако может прорываться и в плевральную полость с последующим развитием эмпиемы плевры и образования пиопневмоторакса. Иногда формируется бронхоплевральный свищ.

Прорыв абсцесса в бронх может привести к бронхогенной диссеминации с развитием обширной пневмонии и респираторного дистресс-синдрома.

### **Классификация (по А.Э.Макаревичу, 2000)**

1. В зависимости от возбудителя: гнилостные (вызванные анаэробными бактериями) и негнилостные (вызванные аэробными и анаэробными микробами).

2. По патогенезу: бронхогенные, в том числе и аспирационные; гематогенные, травматические, лимфогенные.

3. По виду патологического процесса: АЛ, гангрена легких (и некротизирующая ОП).

4. По отношению к анатомическим элементам легкого: центральные, периферические; с поражением сегмента, доли или всего легкого.

5. По тяжести течения: легкие, средней тяжести и тяжелые.

6. По длительности: острые (менее 6 недель - в 60% случаев) и хронические (более 6 недель - в 40% случаев).

7. По наличию сопутствующих заболеваний, состояний:

первичные АЛ (в 80% случаев) - нет сопутствующего фона, но сюда включаются алкоголизм и другие состояния, вызывающие аспирацию;

вторичные АЛ (в 20% случаев), возникающие на фоне местных поражений бронхов с нарушением их дренажа (обструкция, инородное тело), иммунодефицитных состояний - бронхогенный рак, химиотерапия опухолей (обычно у ослабленных больных на фоне опухоли развивается гангрена легких, а у лиц с сохраненным иммунным статусом - АЛ), длительного приема ГКС, болезней крови, нейтропении, сахарного диабета, СПИДа и др.

АЛ бывают также единичные, распространенные, одно- и двухсторонние, осложненные (в 30% случаев) и неосложненные.

### **Клиническая картина**

Выделяют три фазы течения заболевания:

- 1 - инфильтрации и формирования гнойного расплавления легочной ткани.
- 2 - прорыв гнойника и восстановление дренажа.
- 3 - выздоровления, образования сухой полости или формирование хронического абсцесса.

Начало заболевания чаще острое с озноба и повышения температуры до 39 °С. Кашель сухой, мучительный, иногда отсутствует. Часто отмечается острая боль в груди, усиливающаяся на вдохе.

Реже начало похоже на обострение бронхита, пневмонии. Выявляется участок укорочения перкуторного звука, свидетельствующий о локальном уплотнении легочной ткани, ослабленное (не бронхиальное) дыхание. Возможны мелко- или среднепузырчатые хрипы. Если образовалась крупная полость, может определяться тимпанит и амфорическое дыхание.

На начальных этапах при рентгенологическом обследовании выявляется интенсивная инфильтрация, занимающая несколько сегментов или долю.

Период инфильтрации составляет от 5 до 16 дней.

В следующем периоде обычно наступает прорыв продуктов распада в бронх. Клинически проявляется кашлем с обильным отхождением мокроты. При анаэробной инфекции мокрота зловонная, при отстаивании разделяется на 3 слоя.

После прорыва в бронх течение заболевания может быть различным. У одних быстро наступает улучшение. В других случаях патологический процесс продолжается, длительно выделяется значительное количество гнойной мокроты.

Блокированный абсцесс. Течение нагноительного процесса без прорыва в бронх. Отмечается умеренная лихорадка, интоксикация, рентгенологически определяется округлый инфильтрат.

### **Хронический абсцесс легких**

Хронические абсцессы легких являются неблагоприятным исходом острого легочного нагноения. Если прорыва в бронх не наступает, течение острого абсцесса затягивается, появляются обострения и ремиссии, болезнь принимает хронический характер.

Сроки трансформации острого абсцесса в хронический убедительно не определены. Однако большинство исследователей считают, что не излеченный в течение 1,5-2 мес абсцесс следует называть хроническим.

При хроническом абсцессе стенки образованы грануляционной тканью, окруженную плотной ригидной соединительнотканной капсулой. Легочная ткань вокруг полости деструкции уплотняется. Продолжающийся нагноительный процесс в полости абсцесса и окружающей паренхиме взаимно поддерживают друг друга. Рядом с абсцессом могут возникать вторичные гнойники. Частичное опорожнение гнойной полости в бронхиальное дерево способствует распространению процесса по бронхам с образованием очаговых ателектазов и вторичных бронхоэктазий.

Возникает типичный хронический нагноительный процесс в легком, основными компонентами которого являются плохо дренируемый хронический абсцесс, расположенные по периферии вторичные бронхоэктазы, деформации бронхов с различной выраженностью воспаления в них, перибронхиального склероза легочной ткани.

Образуется своеобразный порочный круг: усиливающиеся процессы пневмосклероза ведут к нарушению трофики легочной ткани, что усугубляет течение заболевания и поддерживает воспалительный процесс, который в свою очередь усугубляет деструктивные изменения. В этом сложном патологическом процессе центральным звеном является хронический абсцесс легкого.

#### **Причины, способствующие переходу острого абсцесса в хронический:**

- Недостаточный отток гноя из полости абсцесса вследствие нарушения проходимости дренирующих бронхов; наличия в полости абсцесса секвестров, закрывающих устья дренирующих бронхов
- Повышенное давление в полости абсцесса
- Образование плевральных сращений в зоне пораженных абсцессом сегментов легких, препятствующих ранней облитерации полости
- Эпителизация полости из устьев дренирующих бронхов, препятствующая ее рубцеванию
- Множественные острые абсцессы
- Большие (больше 6 см) размеры острого абсцесса.

#### **Диагностика**

Рентгенологическое исследование легких в прямой и боковой проекции является обязательным исследованием в диагностике абсцессов легких. В первую фазу определяется интенсивная инфильтрация различного объема. После вскрытия абсцесса определяется полость округлой формы и горизонтальным уровнем жидкости. При адекватном дренировании в полости жидкости нет.

У больных хроническим абсцессом полость имеет плотные стенки, выраженную зону инфильтрации вокруг.

При гангрене легких отмечается множественные просветления неправильной формы, могут выявляться секвестры.

Компьютерная томография позволяет более точно определить локализацию полостей, наличие секвестров и жидкости в них, обширность инфильтрации вокруг полостей и окружающих тканей.

#### **Ультразвуковой метод исследования**

Трансторакальное ультразвуковое исследование предоставляет новые возможности визуализировать патологические изменения легких. Метод основан на дифференцировке различных по акустическим свойствам газообразных, жидких и тканевых компонентов в зоне поражения, в том числе в полости абсцесса. Ограничения использования ультразвуковых методов в диагностике заболеваний легких связаны с полным отражением ультразвука на границе с воздушной средой.

#### **Исследование функции внешнего дыхания**

Часто выявляют обструктивные и рестриктивные нарушения вентиляции. Обусловлены чаще не самим абсцессом, а сопутствующими хроническим обструктивным бронхитом, бронхиальной астмой, эмфиземой легких.

#### **Лабораторные исследования**

Характерно повышение уровня лейкоцитов в крови преимущественно за счет нейтрофилов, ускорение СОЭ. При тяжелом течении заболевания выявляется анемия.



### **Бронхоскопия**

Проводят с целью диагностики, прежде всего, новообразований, оценки выраженности бронхита. Метод позволяет получить материал для определения микрофлоры. Выполняется и лечебная процедура с целью аспирации гнояного содержимого, локального введения антибактериальных средств.

### **Дифференциальный диагноз**

Проводится в следующих направлениях:

1) По виду возбудителя. Возбудитель устанавливается на основании микроскопии мазков мокроты, результатов посевов мокроты на различные среды.

2) С другими заболеваниями:

- Туберкулезная каверна. Для туберкулеза характерно торпидное течение процесса.
- Киста. Характерно отсутствие общей реакции за исключением случаев нагноения кисты. Четкие тонкие стенки и правильная форма, без инфильтрации.
- Бронхоэктатическая болезнь. Характерно отсутствие крупных полостей.
- Полостная форма рака. Для новообразования не характерна очень тяжелая интоксикация. Мокрота лишена запаха. При рентгенологическом обследовании обнаруживают толстостенную обычно округлую полость.
- Инфицированная легочная булла или воздушная киста.
- Легочная секвестрация.
- Силикотический узел с центральным некрозом.
- Поддиафрагмальный или печеночный (амебный или эхинококковый) абсцесс с перфорацией в бронх.
- Эмпиема в связи с бронхоплевральным свищем.
- Гранулематоз Вегенера.
- Эмпиема плевры.
- Грибковые легочные инфекции.

### **Гангрена легких**

При гангрене легких отмечается выраженная интоксикация. Проводимые мероприятия малоэффективны или вообще не дают результатов, сохраняется интоксикация, высокая температура, выделяется большое количество гнойной мокроты. Патологический процесс распространяется на соседние участки пораженного легкого, на противоположную сторону. Часто пациент погибает от интоксикации, дыхательной недостаточности, поражения других органов. При рентгенологическом обследовании отмечаются полости различной величины, с нечеткими контурами, часто отмечаются секвестры.

### **Осложнения**

- распространение (прорыв) гнойного процесса в плевральную полость (эмпиема, пиопневмоторакс);

- гнойный медиастинит и подкожная эмфизема (одутловатое лицо, крепитация при пальпации кожи);
- кровохарканье (до 50 мл в сутки) в острой фазе и кровотечение (отделение свободной крови без кашля) из эрозированных крупных бронхиальных артерий;
- переход АЛ на противоположную сторону (из-за аспирации в здоровое легкое гнойного содержимого при дренировании АЛ);
- возврат гнойного процесса (обострение);
- обширная диссеминация гноя с формированием диффузной пневмонии;
- бактериемия, сепсис, септический шок на фоне ДВС-синдрома;
- развитие респираторного дистресс-синдрома взрослого (токсический альвеолярный отек с нарушением вентиляции и оксигенации крови);
- при хроническом абсцессе может развиваться амилоидоз,
- абсцесс головного мозга, менингит.

### **Дифференциальный диагноз**

Проводится в следующих направлениях:

3) По виду возбудителя. Возбудитель устанавливается на основании микроскопии мазков мокроты, результатов посевов мокроты на различные среды.

4) С другими заболеваниями:

- Туберкулезная каверна. Для туберкулеза характерно торпидное течение процесса.
- Киста. Характерно отсутствие общей реакции за исключением случаев нагноения кисты. Четкие тонкие стенки и правильная форма, без инфильтрации.
- Бронхоэктатическая болезнь. Характерно отсутствие крупных полостей.
- Полостная форма рака. Для новообразования не характерна очень тяжелая интоксикация. Мокрота лишена запаха. При рентгенологическом обследовании обнаруживают толстостенную обычно округлую полость.
- Инфицированная легочная булла или воздушная киста.
- Легочная секвестрация.
- Силикотический узел с центральным некрозом.
- Поддиафрагмальный или печеночный (амебный или эхинококковый) абсцесс с перфорацией в бронх.
- Эмпиема в связи с бронхоплевральным свищем.
- Гранулематоз Вегенера.
- Эмпиема плевры.
- Грибковые легочные инфекции.

### **Лечение острых деструктивных пневмоний**

Лечение абсцессов и гангрены легких должно проводиться в специализированных торакальных отделениях. В отдельных случаях, при легком течении абсцедирующей пневмонии организация лечения может быть в пульмонологическом отделении.

### **Основные направления лечебных мероприятий**

1. Поддержание и восстановление нарушенной функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

2. Обеспечение оптимального дренирования очагов деструкции.
3. Подавление инфекционного процесса.
4. Коррекция иммунологической реактивности больных.

Инфузионная терапия проводится для снижения интоксикации, коррекции нарушений водно-электролитного, белкового баланса. Вводятся раствор Рингера, физиологический раствор, белковые препараты (альбумин, аминокровин, гидролизин, инфузоамин), растворы аминокислот (полиамин, панамин, амикон и др.), низкомолекулярные декстраны, реополиглюкин, гемодез. Объем инфузионной терапии от 1 до 3 л в сутки. При этом необходимо тщательно контролировать суточный диурез. В тяжелых случаях рационально провести курсы гемосорбции или плазмафереза.

При выраженной гипоксемии рационально использовать оксигенотерапию или провести курс гипербарической оксигенации.

**Мероприятия, направленные для улучшения отхождения мокроты и продуктов распада**

Внутривенное введение раствора эуфиллина.

Калия йодид, 2% раствор по 1 столовой ложке 3-4 раза в день. С этой же целью может применяться ацетилцистеин, бромгексин, ингаляции с 2% раствором гидрокарбоната натрия.

Постуральный дренаж. Пациент должен несколько раз в сутки принимать такое положение, чтобы обеспечить максимальное улучшение выделения мокроты. Достигнуть усиления выделения мокроты возможно только при адекватной гидратации, достаточно низкой вязкости мокроты и сохранении кашлевого рефлекса.

При затруднении отхождения мокроты рационально провести бронхоскопию с отсасыванием гноя и мокроты под визуальным контролем.

Микротрахеостомия. После прокола шейного отдела трахеи вводится тонкий катетер. С помощью бронхоскопа он может быть расположен даже в полости распада. В результате осуществляется санация бронхиального дерева, можно локально вводить муколитические и антибактериальные средства. Однако удерживать катетер в полости удается далеко не всегда.

Трансторакальное дренирование внутрилегочной полости. Применяют для лечения крупных периферических абсцессов. Проводят местную анестезию, пунктируют гнойник и вводят в его полость тонкую трубку и оставляют ее на длительное время.

### **Применение антибиотиков для лечения абсцесса и гангрены легких**

Антибиотики надо назначать, как только взяты мокрота и кровь для посева и определения чувствительности возбудителей. Наиболее рациональный путь введения препарата – внутривенный.

Предпочтительное средство – клиндамицин: вначале по 600 мг в/в 3 раза в день, затем по 300 мг внутрь 4 раза в день.

Альтернативная схема: пенициллин 20–30 млн. ЕД/сут в/в,

Некоторые клиницисты рекомендуют сочетать пенициллин с метронидазолом (по 500 мг внутрь 4 раза в день).

Препараты выбора: амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам или цефоперазон/сульбактам в/в; бензилпенициллин в/в, затем амоксициллин внутрь (ступенчатая терапия); бензилпенициллин + метронидазол в/в, затем амоксициллин + метронидазол внутрь (ступенчатая терапия).

Альтернативные препараты: линкозамиды + аминогликозиды II-III поколения; фторхинолоны + метронидазол; карбапенемы.

При определении микрофлоры вызвавшей абсцесс антибиотики назначаются дифференцированно.

Выбор антибиотика у больных с гнойным абсцессом легкого (по А.Э.Макаревичу, 2000)

Микроб	Предпочтительный АБ	Альтернативный АБ	Оральные АБ для длительного приема
Анаэробы	Клиндамицин внутривенно, затем внутрь	Пенициллин G + метронидазол	Клиндамицин, амоксиклав
Кишечная палочка	Цефалоспорины или широкого спектра пенициллины + аминогликозиды	Аминогликозиды (только)	Цефуроксим, фторхинолоны.
Синегнойная палочка	Аминогликозиды + цефтазидим (или азтреонам)	Аминогликозиды, цефтазидим, цефепиразон	Фторхинолоны.
Золотистый стафилококк	Метициллиночувствительный: оксациллин, Цефалоспорины I п; метициллин-резистентный: ванкомицин + рифампицин	Клиндамицин	Цефалексин, амоксиклав
Нокардина	Бисептол, сульфадиазин	Миноциклин	Клиндамицин, амоксиклав, сульфадиазин
Вирусы	Интерферон, ДНК-нуклеаза, ацикловир при герпес-инфекции	-	-

#### Коррекция нарушений иммунного статуса организма

1. Свежзамороженная плазма.
2. Гамма-глобулин. Препарат наиболее показан и эффективен при резком снижении иммуноглобулина G (меньше 5 г/л).
3. Антистафилококковый гамма-глобулин.
4. Иммуноглобулин с повышенным содержанием антител к синегнойной палочке, протее, другим грамотрицательным бактериям.

Эти препараты вводят внутримышечно по 3-7 мл ежедневно, либо через день. Всего 5-7 инъекций. У крайне тяжелых больных показано внутривенное вливание человеческого гамма-глобулина по 25-50 мл ежедневно или через день в течение 5-7 дней.

Нуклеинат натрия. Стимулирует функцию почти всех звеньев клеточного и гуморального иммунитета. Назначают внутрь по 0,8-3 г в сутки в течение 2-3 недель.

Левамизол применяют по 150 мг однократно в течение недели или в той же дозе в течение 3 дней с перерывом 4 дня, всего 2-3 курса.

Т-активин вводят подкожно 1 раз в сутки 40-100 мкг в течение 5-7 дней.

Тималин вводят внутримышечно в 0,25% растворе новокаина по 10-30 мг препарата в течение 5-20 суток.

### **Хирургическое лечение при абсцессах и гангрене легкого**

Хирургическое лечение необходимо у 15-20% больных. Заключается в удалении доли легкого. Показано при неэффективности медикаментозного и малоинвазивного хирургического метода лечения, развитии осложнений (легочном кровотечении, рецидивирующем кровохаркании, стойких бронхо-плевральных свищах), хроническом абсцессе, невозможности исключения рака легкого, абсцессе более 6 см, прорыве абсцесса в плевральную полость с развитием эмпиемы плевры. При тяжелом течении операция проводится на 1-2 неделе, в других случаях через 2-8 недель.

Пункции острых абсцессов проводят при «блокированном абсцессе» или при недостаточной эвакуации гноя. Большие абсцессы (более 6 см в диаметре) дренируются с помощью трансторакального подхода.

Резекция отдельных сегментов выполняется редко, при небольших поражениях, чаще резецируется доля легкого. При массивных абсцессах, множественных поражениях может стать вопрос о пульмонэктомии.

При пиопневмотораксе и эмпиеме плевры дренируется плевральная полость в нижних отделах по задней подмышечной линии. Обеспечивается удаление гноя, в полость вводятся антибиотики.

Консервативное лечение гангрены легкого малоэффективно. Применяют резекция легких или пневмонэктомии. Летальность после таких операций остается достаточно большой и составляет 27-70 %.

**Легочное кровотечение.** Временная остановка кровотечения осуществляется с помощью гемостатических средств, управляемой гипотонии, путем тампонирувания бронха паралоновой губкой или марлевым тампоном.

При бактериальном шоке внутривенно назначают антибиотики широкого спектра действия, восстанавливают объем циркулируемой крови с помощью раствора 5% глюкозы, свежзамороженной плазмы, альбумина, вводится преднизолон.

С целью коррекции ДВС-синдрома рационального применение небольших доз гепарина (до 20 000 ЕД в сутки), антипротеолитические препараты (контрикал, трасилол и др.).

### **Прогноз при абсцессах**

Неблагоприятный прогноз отмечается в следующих случаях:

- при полости более 6 см в диаметре;
- длительности симптоматики более 8 недель;
- некротизирующей пневмонии;
- аэробной флоре (золотистом стафилококке)
- грамотрицательной микрофлоре;
- пожилom возрасте,
- при выраженной депрессии иммунитета;
- при обструкции бронха.

### **Реабилитация и диспансеризация**

Рассасывание воспалительной инфильтрации не является критерием полного выздоровления больного.

В период реконвалесценции у большинства больных сохраняются нарушения бронхиальной проходимости, гиперреактивность бронхов к различным стимулам, функциональные изменения сердечно-сосудистой и системы, иммунодефицитные состояния, в связи с чем необходимо проводить комплекс реабилитационных мероприятий.

Основные направления мероприятий:

Питание с повышенным содержанием белков. Энергетическая ценность – до 3000 ккал/сутки. Необходимо увеличение продуктов, содержащих витамины А, С, В.

Дыхательная гимнастика.

ЛФК.

Коррекция иммунодефицитных состояний.

Коррекция бронхообструктивного синдрома.

Лечение астеноневротического синдрома.

### **Исходы острых инфекционных деструкций легких**

Полное выздоровление наступает у 25-40% больных.

Хроническое течение наблюдается 15-20%.

Летальный исход – у 5-10%.

### **Наиболее частые причины смерти**

- пневмогенный сепсис
- полиорганная недостаточность (около 30-45%),
- легочное кровотечение (до 10%).

### **Классификация абсцессов и гангрены при патологии легких в МКБ 10**

**В** Гнойные и некротические состояния нижних дыхательных путей (J85-J86)

**R J85** Абсцесс легкого и средостения.

**S J85.0** Гангрена и некроз легкого.

**S J85.1** Абсцесс легкого с пневмонией.

**S J85.2** Абсцесс легкого без пневмонии.

**S J85.3** Абсцесс средостения.

**R J86** Пиоторакс.

**S J86.0** Пиоторакс с фистулой.

**S J86.9** Пиоторакс без фистулы.

**S A06.5+** Амебный абсцесс легкого (J99.8\*).

## ПЛЕВРИТЫ

Плеврит - это инфекционный или асептический воспалительный процесс различной этиологии в листках плевры, сопровождающийся образованием на их поверхности фиброзных наложений и (или) скоплением в плевральной полости жидкого (серозного, гнойного, геморрагического, хилезного и др.) экссудата.

Болезни плевры включают плевриты, новообразования, паразитарные заболевания и травмы плевры. Наибольшее значение в практике терапевта имеют плевриты. Собственно первичные заболевания плевры встречаются редко; они сводятся к казуистике пороков развития, редким формам опухолей (мезотелиома) и воспаления (туберкулез плевры). Чаще плеврит является признаком поражения органов грудной клетки, легких и сосудов легких, сердца, в ряде случаев – печени, поджелудочной железы, почек и т. д.

### Эпидемиология

По данным Р.У.Лайта (1986), в США плевральный выпот различной этиологии диагностируют в течение года более чем у 1 млн. больных. В терапевтических стационарах плевральный выпот обнаруживают у 4,8–10 % больных.

Основные причины вовлечения в патологический процесс плевры:

- хроническая недостаточность кровообращения (37,3 %),
- бактериальные (22,5 %) пневмонии,
- злокачественные новообразования (15,1%),
- тромбоэмболия легочной артерии (11,3%).

### Этиология и патогенез

Пути поступления инфекции в плевру:

- лимфогенный (туберкулез, новообразования, уремия),
- непосредственно из легких, средостения, диафрагмы, тканей грудной клетки, вовлеченных в воспалительный процесс,
- гематогенный.

Накопление жидкости в плевре наступает при повышении ее продукции и/или при снижении ее резорбции.

Жидкость, поступающая в плевральную полость при воспалительном процессе, является экссудатом.

Однако при ряде заболеваний в плевральной полости скапливается транссудат. В этих случаях речь идет о гидротораксе. Образование его обусловлено:

- повышением капиллярного давления (такой механизм наблюдается при сердечной недостаточности),
- снижением онкотического давления плазмы крови (при гипопроteinемии, микседеме, кахексии, циррозе печени);
- при сочетании обоих механизмов.



### **Сухой плеврит**

Острый фибринозный (сухой) плеврит образуется при эффективном оттоке жидкости по лимфатическим коллекторам, когда на воспаленных участках плевры выпадает фибрин.

**Выпотной (экссудативный) плеврит может быть:**

- серозным
- серозно-фибринозным
- гнойно-фибринозный плеврит (эмпиема плевры).

Выпадение фибрина в таких случаях сопровождается образованием большого количества спаек в плевральной полости. Может формироваться многокамерный плеврит.

Геморрагический плевральный выпот наблюдается при карциноматозе плевры, других опухолях, инфаркте легкого, туберкулезе.

**Основные причины экссудативных и сухих плевритов (Р.У.Лайт, 1986 в модификации)**

#### **Плевральные трансудаты**

- А. Застойная сердечная недостаточность
- Б. Цирроз печени
- В. Нефротический синдром
- Г. Перитонеальный диализ
- Д. Гломерулонефрит
- Е. Микседема
- Ж. Эмболия легочной артерии
- З. Саркоидоз

#### **Экссудативные плевральные выпоты**

- А. Новообразования**
  - Метастазы новообразований
  - Мезотелиома
- Б. Инфекционные заболевания**
  - Бактериальные инфекции
  - Туберкулез
  - Грибковые инфекции
  - Паразитарные инфекции
  - Вирусные инфекции
- В. Эмболия легочной артерии**
- Г. Заболевания желудочно-кишечного тракта**
  - Панкреатит
  - Поддиафрагмальный абсцесс
  - Внутрпеченочный абсцесс
  - Перфорация пищевода
  - Грыжа диафрагмы
- Д. Заболевания соединительной ткани и васкулиты**
  - Ревматоидный артрит
  - СКВ
  - Волчанка, вызванная лекарственными препаратами
  - Синдром Шегрена

- Гранулематоз Вегенера

**Е. Поражение плевры, как результат побочного действия лекарственных препаратов**

- Фурадонин
- Дантролен
- Метизергид
- Бромокриптин
- Прокарбазин
- Метотрексат
- Практилол

**Ж. Прочие заболевания и состояния**

- Асбестоз
- Постперикардэктомический и постинфарктный синдром
- Синдром Мейгса
- Синдром желтых ногтей
- Саркоидоз
- Уремия
- Панцирное легкое
- Лучевая терапия
- Электроожоги
- Травмы с повреждением целостности плевральных листков (пневмоторакс, хилоторакс, гемоторакс)

**3. Гемоторакс**

**И. Хилоторакс**

Чаше возникновение плевритов связано с бактериальной пневмонией. Если плеврит отражает распространение легочного процесса и завершается одновременно с пневмонией, его называют парапневмоническим. Когда плеврит имеет самостоятельное значение и продолжается после рассасывания пневмонии, его называют метапневмоническим.

**Приблизительная ежегодная частота плевральных выпотов различной этиологии в США (Р.У.Лайт, 1986)**

Застойная сердечная недостаточность	500 000
Бактериальная пневмония	300 000
Злокачественные заболевания:	200 000
Легких	60 000
Молочной железы	50 000
Лимфома	40 000
Прочие	50 000
Эмболия легочной артерии	150 000
Вирусная пневмония	100 000
Цирроз печени, осложненный асцитом	50 000
Заболевания желудочно-кишечного тракта	25 000
Заболевания соединительной ткани	6 000
Туберкулез	2 500
Контакт с асбестом	2 000
Мезотелиома	450

## Классификация

Общепринятой классификации плевритов не существует. На практике используют (по В.К.Милькамановичу, 1999) классификацию плевритов, в основу которой положены классификации Ф.И.Комарова (1976); Н.В.Путова (1984); Н.С.Тюхина, С.Д.Полетаева (1989); Е.В.Гембицкого, П.Г.Брюсова (1991).

Плевриты классифицируют по следующим показателям:

1. По этиологии:

1.1. Инфекционные (с указанием инфекционного возбудителя):

1.1.1. Неспецифические плевриты - пневмококковые, стрепто- и стафилококковые и другой бактериальной природы, вирусные, риккетсиозные, микоплазменные, грибковые.

1.1.2. Туберкулезный плеврит - инфекционно-аллергического типа, туберкулез плевры, туберкулезная эмпиема.

1.1.3. Гнойный плеврит (эмпиема плевры).

1.2. Неинфекционные или асептические (с указанием основного заболевания, проявлением или осложнением которого является плеврит):

1.2.1. Опухолевые плевриты - канцероматоз, первичная опухоль плевры (мезотелиома), лейкозы.

1.2.2. Ферментогенные (панкреатогенные) плевриты.

1.2.3. Аллергические и аутоиммунные плевриты - экзогенный аллергический альвеолит, лекарственная аллергия, постинфарктный синдром Дресслера и т.д.

1.2.4. Плевриты при диффузных заболеваниях соединительной ткани - ревматизм, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия и др.

1.2.5. Плевриты при тромбозах легочной артерии.

1.2.6. Посттравматические плевриты - закрытая травма грудной клетки, электроожоги, лучевая терапия.

1.3. Идиопатические плевриты (неизвестной этиологии).

2. По клинико-морфологическим проявлениям:

2.1. Сухой (фибринозный) плеврит, который различается:

2.1.1. По локализации и распространенности:

2.1.1.1. Лево-, правосторонний, двусторонний.

2.1.1.2. Распространенный.

2.1.1.3. Локализованный верхушечный (апикальный), пристеночный (паракостальный), диафрагмальный (базальный), парамедиастинальный.

2.2. Экссудативный (выпотной) плеврит, который различается:

2.2.1. По характеру выпота - серозный, серозно-фибринозный, гнойный, гнилостный, геморрагический, эозинофильный, холестериновый, хилезный, смешанный.

2.2.2. По локализации и наличию (или отсутствию) ограничения экссудата:

2.2.2.1. Лево-, правосторонний, двусторонний.

2.2.2.2. Диффузный (свободный).

2.2.3. Осумкованный - верхушечный (апикальный), пристеночный (паракостальный), костодиафрагмальный, диафрагмальный (базальный), парамедиастинальный, междолевой (интерлобарный).

3. По течению:

3.1. Острый.

3.2. Подострый (рецидивирующий).

3.3. Хронический (обострение, ремиссия).

#### 4. По осложнениям:

4.1. Связанные с количеством выпота: смещение органов средостения (в том числе парадоксальное), ателектаз легкого, сдавление пищевода (дисфагия), сдавление легочных вен и предсердий, острая сосудистая недостаточность (коллапс, шок), острая сердечная недостаточность, острая легочно-сердечная недостаточность (острое легочное сердце), отек легких.

4.2. Связанные с гнойным характером выпота: абсцесс легкого, перикардит, перитонит, абсцесс печени, поддиафрагмальный абсцесс, метастатический гнойный менингоэнцефалит, абсцесс мозга, септикопиемия, бронхоплевральные свищи (внутренние и наружные), пиопневмоторакс, кожный свищ, кахексия, анемия, амилоидоз (печени, селезенки, кишечника, почек).

4.3. Связанные с организацией выпота: плевральные сращения, или "шварты" (плевродиафрагмальные, плевроперикардиальные и др.), заращение плевральных синусов и щелей, облитерация плевральной полости, обызвествление плевры, окостенение плевры, искривление позвоночника, деформация грудной клетки.

#### **Диагностические критерии (по В.К.Милькамановичу, 1999)**

Условно разделяют на основные (большие) и дополнительные (малые).

К основным (большим) критериям относятся:

1. Клинико-рентгенологические признаки нарушения конгруэнтности плевральных листков и (или) образования в них спаечного (слипчивого) процесса:

1.1. Типичные плевральные боли в грудной клетке, связанные с актом дыхания.

1.2. Наличие шума трения плевры.

1.3. Рентгенологическое исследование: диафрагмальные сращения, затемнение синусов, затемнение полей верхушек легких, плоскостные затемнения, втяжения (особенно средостения), обызвествление.

2. Косвенные (клинико-рентгенологические) и прямые (торакоцентез, торакоскопия) признаки плеврального выпота:

2.1. Симптомы, связанные с давлением жидкости на легкое и органы средостения (одышка, тахикардия, дисфагия и др., исчезающие или уменьшающиеся в положении тела на больном боку).

2.2. Рентгенологическое исследование (в том числе латероскопия): интенсивное однородное затемнение, которое прилежит к наружному краю грудной клетки и диафрагме и имеет четкую верхнюю границу, соответствующую линии Эллиса-Демуазо; при очень больших выпотах затенено все легочное поле и тень средостения смещена в противоположную сторону.

2.4. Извлечение из плевральной полости жидкости, имеющей клинико-лабораторные характеристики экссудата.

3. Сочетание признаков поражения плевры с имеющимися в это время заболеваниями легких и других органов, граничащих с легкими (органы верхнего этажа брюшной полости - например, печень, поджелудочная железа; органы средостения и др.), инфекционной (туберкулез, пневмония, поддиафрагмальный абсцесс, медиастинит и др.) и неинфекционной природы (опухоли, системные болезни соединительной ткани, травмы и операции, тромбоз легочной артерии и инфаркт легкого, панкреатит и др.).

Дополнительными (малыми) диагностическими признаками плевритов являются:

**1. Клинические:**

1.1. Анамнез - наличие "разрешающих" (провоцирующих) факторов - охлаждения, ОРЗ, бактериальная инфекция и др. у лиц с отягощенным анамнезом: указания на перенесенные в прошлом плевриты и (или) заболевания (патологические состояния) с высоким риском возникновения плеврита.

1.2. Стойкая положительная динамика клинико-рентгенологических лабораторных показателей при проведении этиотропной тест-терапии (за исключением опухолевых плевритов и эмпиемы плевры).

2. Лабораторные - признаки активности воспалительного процесса, соответствующие основному заболеванию (увеличение СОЭ, лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг, повышение уровня альфа<sub>2</sub>-глобулинов, фибриногена, появление С-реактивного протеина, повышение уровня сиаловых кислот и др.); при опухолевых плевритах признаки злокачественного заболевания, выявляемые по наличию опухолевых маркеров, - карциноэмбрионального антигена, альфа-1-фетопротеина и др.

**Клиническая диагностика**

**Острый сухой (фибринозный) плеврит**

Основные причины: пневмонии, туберкулез, инфаркт легкого, медиастинит, нагноение кист средостения, поддиафрагмальный абсцесс.

Выпадение фибрина и изменения плевральных листов при отсутствии выраженной экссудации обуславливают клиническую картину сухого перикардита. Заболевание проявляется недомоганием, лихорадкой, типичными болями в боку, усиливающимися при кашле, глубоким дыханием, поворотах туловища. Боль часто иррадирует в шею, плечо. При диафрагмальном сухом плеврите боль локализуется в области эпигастрия, правом или левом боку. При вовлечении диафрагмального нерва отмечается болезненность в области между ножками грудино-ключично-сосцевидной мышцы. У некоторых больных отмечается сильная икота. При осмотре пораженная сторона может отставать в дыхании. При перкуссии может выявляться ограничение дыхательной экскурсии края легкого. Пальпаторно иногда удается определить болезненность в области межреберий. Над пораженным участком легкого отмечается шум трения плевры. Характер шума различный, от нежного до грубого, типа «хруста снега». Выслушивается во время вдоха, и выдоха. В отдельных случаях его можно ощутить пальпаторно. Состояние определяется основным заболеванием.

Рентгенологические признаки сухого плеврита неспецифичны: высокое стояние купола диафрагмы, отставание ее при глубоком вдохе, ограничение подвижности нижних краев легких.

Течение сухого плеврита определяется характером основного заболевания.

**Экссудативный плеврит**

Характеризуется накоплением жидкости в плевральной полости.

Клиническая картина небольшого выпота в плевральную полость практически полностью определяется основным заболеванием. Начало обычно с боли в боку, сухого кашля. Затем, по мере накопления жидкости боль исчезает, появляется и нарастают ощущение тяжести в боку и одышка. Больной предпочитает лежать на пораженном боку. При большом выпоте больной сидит, так как лежа одышка существенно нарастает.

При осмотре отмечается отставание в акте дыхания пораженной стороны грудной клетки, расширение и выбухание межреберных промежутков. При обнаружении приту-

пления во время перкуссии минимальное количество жидкости - 300-400 мл. Над участком легкого выше границы тупости отмечается тимпанит. При притуплении до уровня ключицы, объем жидкости в плевральной полости до 3 л, уровня 3 ребра - 2 л, до 4 ребра - около 1,5 л.

Над областью притупления отмечается ослабление везикулярного дыхания, ослабление голосового дрожания.

При накоплении большого количества жидкости отмечается смещение сердца. Наиболее опасно смещение сердца вправо, так как возможно возникновение перегиба нижней полой вены в месте перехода через диафрагму.

**Дифференциально-диагностические критерии плеврального выпота (Ф.И.Комаров и др., 1991)**

Критерии	Экссудат	Транссудат	Хилоторакс
Симметричность	Односторонний	Чаще двусторонний	Односторонний
Проба Ривальта	Положительная	Отрицательная	-
Белок	3,0 г/л и более	Менее 2,5 г/л	
Плотность	Более 1015	Менее 1015	
Цвет	Темно-желтый, янтарный	Светло-желтый	Молочно-белый
Прозрачность	Мутный	Прозрачный	Непрозрачный
Характер	Серозный, геморрагический, гнойный	Серозный	
Ферменты	Повышена амилаза (панкреатит)		
Цитология	Полиморфоядерные нейтрофилы (пневмония) Лимфоциты (туберкулез) Опухолевые клетки (опухоль) Клетки Березовского - Штернберга (лимфогранулематоз) LE-клетки (СКВ) Друзы актиномицетов (актиномикоз)		Капли жира

**ЭМПИЕМА ПЛЕВРЫ** (гнойный плеврит, пиоторакс) - скопление гноя в плевральной полости с вторичной компрессией легочной ткани.

Общее состояние прогрессивно ухудшается в результате возникшей гнойно-резорбтивной лихорадки: слабость, потеря аппетита, похудание, гектическая температура, частый пульс, высокий лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, гипо- и диспротеинемия.

**Наиболее частые причины эмпиемы плевры**

1. Пара- и метапневмонические выпоты.
2. Разрыв абсцесса легкого.
3. Септическая эмболия легких.
4. Опухоли легких с субплевральной локализацией.

5. Гнойный медиастинит.
6. Поддиафрагмальный абсцесс, инфаркт и абсцесс селезенки, абсцесс печени, панкреонекроз, перитонит.
7. Травма грудной клетки.
8. Инфекции мягких тканей шеи грудной стенки.
9. Бронхоплевральная постторакотомическая фистула, функция подключичной вены с нарушением целостности плевральной полости.
10. Сепсис.
11. Развитие инфекционного процесса в предварительно существующем плевральном трансудате (при сердечной недостаточности, циррозе печени, нефротическом синдроме).

**Основные возбудители эмпиемы представлены ниже:**

Возбудитель	Частота обнаружения, %
Анаэробы	19
Грамотрицательные аэробы	15
<i>S. aureus</i>	15
<i>S. pneumoniae</i>	7
<i>S. pyogenes</i>	1
Смешанная инфекция	25
Возбудитель не обнаружен	28

**Признаки эмпиемы плевры по данным исследования плевральной жидкости**

1. Число лейкоцитов плевральной жидкости 1000 и более в одном мм<sup>3</sup> с превалированием сегмента ядерных нейтрофилов.
2. Уровень глюкозы 40 мг/Дл литр и менее или в два раза меньше, чем уровень глюкозы сыворотки.
3. Высокий уровень ЭЛДГ (более 600 МЕ/л).
4. pH менее 7,0 или на 0,15 меньше чем pH сыворотки крови.

**Осложнения эмпиемы плевры.** Перфорация с образованием бронхоплевральных свищей, скоплений гноя в мягких тканях грудной стенки (empyema necessitatis), септикопиемия.

### **Некоторые особенности отдельных форм плевритов**

**Плеврит при сердечной недостаточности.** Обычно двухсторонний, но более значительный справа.

**Паразасцитические выпоты.** При выраженном асците распространение асцитической жидкости по лимфатическим путям может приводить к накоплению жидкости в плевральной полости. В 70 % случаев выпоты правосторонние.

**Синдром Мейгса.** Плевральный выпот у больных с фибромой и другими опухолями яичника, вызывающими асцит.

**Гемоторакс** возникает в результате травмы, ранения, оперативного вмешательства. Кровотечения бывают из легкого, сосудов грудной стенки, диафрагмы, средостения. Кровь вначале свертывается, а спустя некоторое время происходит растворение

образовавшегося сгустка. В полости плевры скапливается дефибринированная кровь, к которой позднее добавляется экссудат.

### **Опухоли плевры**

Первичная опухоль чаще расположена в легких, реже в молочной железе. Метастазы в плевре могут быть при опухолях и других органов.

К злокачественным опухолям плевры относят раки и саркомы. Определение содержания интерлейкина-8 оказалось чувствительным тестом при мезотелиомах, и его рассматривают как биомаркер в дифференциальной диагностике воспалительных и канцерогенных плевритов.

К доброкачественным – липомы, хондромы, фибромы, ангиомы, лейомиомы. Первичные опухоли плевры представлены злокачественными и доброкачественными мезотелиомами. Доброкачественные мезотелиомы в отличие от злокачественных поражают плевру на ограниченном участке и характеризуются медленным ростом, но изредка прорастают в легкое и грудную стенку.

**Ходжкинская и неходжкинская лимфома.** Образование плеврального выпота связано с обструкцией лимфатических сосудов при болезни Ходжкина и в связи с инфильтрацией плевры при неходжжинской лимфоме. Диагноз устанавливается при исследовании плевральной жидкости и пункционной биопсии плевры.

**ТЭЛА.** Плевральные выпоты отмечаются у 30-50 % больных с ТЭЛА. Часто содержимое плевры окрашено кровью.

**Хилоторакс.** Отмечается при поражении грудного лимфатического протока в результате травмы или опухоли. В плевральной жидкости много нейтрального жира и жирных кислот. Холестерин низкий.

Высокий уровень триглицеридов (более 110 мг/л) отмечается у больных с повреждением лимфатического протока и у больных с лимфоангиоматозом.

**Холестериновый выпот.** Выпот с золотисто-радужным оттенком, прозрачный. При микроскопии обнаруживаются кристаллы холестерина. Наблюдается при длительном протекающих патологических состояниях – туберкулезном процессе или при ревматоидном артрите.

### **Плевриты у больных с патологией поджелудочной железы**

**Плеврит при панкреатите.** Почти 10 % случаев панкреатита осложняется плевритами. Обычно это параасцитический выпот. Чаще правосторонний, но может быть и двухсторонним или левосторонним. Количество жидкости небольшое. Обнаружение высокого уровня амилазы в плевральном экссудате может подтвердить основное заболевание.

**Панкреатические псевдокисты.** Могут через аортальное или пищеводное отверстие диафрагмы прорываться в плевральную полость. Уровень амилазы в плевральной жидкости чрезвычайно высокий, в то время как в крови может быть даже в норме.

**Пневмоторакс.** При закрытом пневмотораксе воздух попадает в плевральную полость вследствие нарушения целостности легкого и висцеральной плевры. При открытом – в связи с повреждением грудной стенки и париетальной плевры. При клапанном пневмотораксе воздух на вдохе попадает в плевральную полость, а при выдохе не выходит.

Спонтанный пневмоторакс обусловлен ХНЗЛ, разрывами врожденных и приобретенных субплевральных кист, эмфизематозных булл, полостей после стафилококковой деструкции.



## **Исследование плевры**

**Торакоскопия, торакотомия и биопсия плевры.** Позволяет осмотреть легочную и париетальную плевру, выявить неспецифические изменения, туберкулез, опухоли. При торакоскопии проводится и биопсия пораженного участка плевры. Исследование позволяет морфологически подтвердить или диагностировать характер нарушений, провести бактериологическое исследование. Для получения большего количества материала может быть использована торакотомия.

**Ультразвуковое исследование.** Позволяет выявить в плевральной полости, наличие жидкости, фибрина в выпоте, судить об утолщении плевры и об отложениях кальция.

**Компьютерная томография.** Имеет большое диагностическое значение, так как при плевритах позволяет выявить поражение легочной ткани, тяжесть и распространенность поражения плевры. Особое значение имеет при осумкованных плевритах. Позволяет выявить абсцессы, мезотелиомы, трудно диагностируемые традиционным методом.

## **Лечение**

На первом плане является лечение основного заболевания.

Симптоматическая терапия заключается в применении обезболивающих, противовоспалительных средств.

При экссудативном плеврите лечение также проводится в зависимости от этиологии. При накоплении большого количества жидкости в плевре выполняется плевральная пункция, содержимое удаляется, в плевральную полость вводят антибиотики или цитостатики.

Для предупреждения спаек выполняют ЛФК, дыхательную гимнастику, физиотерапевтическое лечение.

При эмпиеме плевры назначают высокие дозы антибиотиков, гной удаляют при плевральной пункции, вводится дренажная трубка, соединяемая с системой Бюлау. Через дренажную трубку полость эмпиемы промывают антисептиками с последующим введением суточной дозы антибиотиков. Госпитализация экстренная в хирургическое отделение даже при подозрении на эмпиему плевры. В ряде случаев необходим дренаж плевральной полости на протяжении нескольких дней или недель.

Ряд плевритов заканчивается формированием фиброзных спаек. В отдельных случаях легкое как бы замуровано в плотные фиброзные спайки, ограничивающие подвижность грудной клетки и нарушающее функцию легких. Может выявляться и обызвествление плевры. Отложение кальция в плевру может выявляться через много лет после перенесенного плеврита.

**Прогноз** при плевритах определяется основным заболеванием, выраженностью нарушений функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

### **Заболевания плевры в МКБ-10**

S A15.6 Туберкулезный плеврит, подтвержденный бактериологически и гистологически

S A16.5 Туберкулезный плеврит без упоминания о бактериологическом или гистологическом подтверждении

S R09.1 Плеврит

R C38 Злокачественное новообразование сердца, средостения и плевры

S C38.8 Поражение сердца, средостения и плевры, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

S C45.0 Мезотелиома плевры

S C78.2 Вторичное злокачественное новообразование плевры

### **В ДРУГИЕ БОЛЕЗНИ ПЛЕВРЫ (J90-J94)**

R J90 Плевральный выпот, не классифицированный в других рубриках

R J91\* Плевральный выпот при состояниях, классифицированных в других рубриках

R J92 Плевральная бляшка

S J92.0 Плевральная бляшка с упоминанием об асбестозе

S J92.9 Плевральная бляшка без упоминания об асбестозе

R J93 Пневмоторакс

S J93.0 Спонтанный пневмоторакс напряжения

S J93.1 Другой спонтанный пневмоторакс

S J93.8 Другой пневмоторакс

S J93.9 Пневмоторакс неуточненный

R J94 Другие поражения плевры

S J94.0 Хилусный выпот

S J94.1 Фиброторакс

S J94.2 Гемоторакс

S J94.8 Другие уточненные плевральные состояния

S J94.9 Плевральное поражение неуточненное

## ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ

Хронический гастрит (ХГ) - собирательное понятие, объединяющее различные по морфологическому строению, этиологии и патогенезу воспалительные и дисрегенеративные поражения слизистой оболочки желудка, сопровождающиеся в ряде случаев нарушением секреторной, моторной и инкреторной функции.

Основная морфологическая характеристика: неспецифическое воспаление и явления дегенерации, структурной перестройки и атрофии слизистой оболочки.

### Распространенность

ХГ отмечается у 40-50% взрослых людей. Среди заболеваний желудка ХГ составляет 60-85%. Частота обнаружения ХГ в последние годы увеличивается.

### Этиология и патогенез

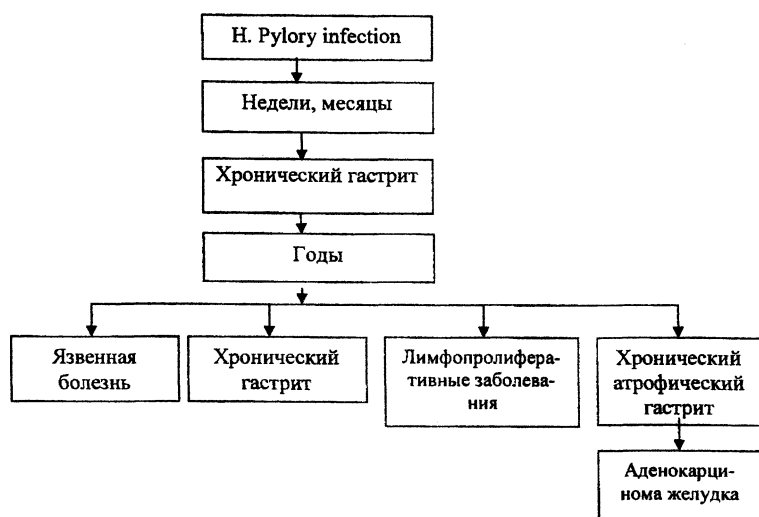
Первостепенная роль принадлежит несовершенству репарации, дефектам обновления слизистой. В развитии хронического гастрита играют роль множество факторов.

### Экзогенные факторы

Нарушение качества продуктов, режима питания, пережевывания пищи (плохое состояние зубов). Прием ряда лекарственных средств (салицилаты, резерпин, глюкокортикоидные средства и др.), алкоголя. Курение. В последние годы отмечают значительную роль в развитии гастрита *Helicobacter pylori* (обнаружен у 94% больных).

В 1983 году Уоррен и Маршалл выделили из биоптатов СОЖ больных гастритом и язвой бактерии, отнесенные к роду *Helicobacter pylori* (НВ). Они располагаются под слоем слизи, вырабатывают цитотоксины и уреазу и обуславливают воспалительную реакцию (воспаление, дегенерация эпителия СОЖ).

В результате поражаются поверхностные слои слизистой оболочки, в первую очередь пилорического отдела. На первых этапах изменения носят преимущественно воспалительный характер. В последующем развивается атрофия, дегенеративные процессы (гастрит В).



### Потенциальные результаты длительной инфекции *H. Pylori*

Заражение *H. pylori* происходит преимущественно в детском возрасте и без лечения персистенция микроорганизма становится пожизненной. В зависимости от вирулентных свойств *H. pylori* и генетических особенностей макроорганизма исходы инфекции *H. pylori* различны: у большинства инфицированных хронический гастрит протекает бессимптомно, у части больных (по данным некоторых авторов, у 6% инфицированных) развивается язвенная болезнь, у части больных прогрессирование гастритических изменений приводит к развитию рака желудка. Несомненна связь *H. pylori* с редкой формой злокачественной опухоли желудка лимфомой, исходящей из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT-лимфомы).

### Эндогенные факторы

В этом случае ХГ развивается на фоне различных заболеваний в связи с поражением слизистой оболочки. Это нейродистрофические, токсические, аллергические, аутоиммунные, болезнь Крона, туберкулез и др.

Среди эндогенных факторов ведущее место занимает микроорганизм *Helicobacter pylori*, обнаруживаемый более чем в 90% случаев ХГ В.

Заражение у большинства происходит в детском возрасте, и бактерионосительство (в том числе и бессимптомное) может длиться всю жизнь. Передаче НР-инфекции способствуют: неудовлетворительные материально-бытовые условия, несоблюдение элементарных санитарно-гигиенических норм, общие предметы быта (постель, посуда), а также пребывание в закрытых коллективах и учреждениях (детские дома, дома престарелых и пр.). Риск инфицирования и распространенность инфекции повышены в странах с низким уровнем жизни. Доказан фекально-оральный путь передачи инфекции (алиментарный, при использовании некачественно стерилизованных эндоскопов).

*H. pylori* продуцируют уреазу, что сопровождается расщеплением мочевины вокруг бактериальной клетки с образованием слоя  $\text{CO}_2$  и аммиака, предупреждающих ги-

бель микроорганизмов при контакте с соляной кислотой желудка. Высокая концентрация  $\text{CO}_2$  способствует быстрому росту бактерий. Микроорганизмы образуют сероводород и индол, синтезируют супероксиддисмутазу и каталазу, которые тормозят фагоцитоз. Образование фосфолипаз сопровождается разрушением фосфолипидов слизистого барьера желудка и мембраны покровного эпителия. Все это сопровождается более выраженным действием на слизистую оболочку кислотно-пептического фактора. Ферментативные системы возбудителя, ответственные за его жизнеобеспечение, оптимально функционируют при концентрации ионов водорода вне бактериальной клетки в пределах 3–6.

К адгезии на слизистой оболочке способна только незначительная часть штаммов *H. pylori*, которые и несут ответственность за возникновение поражения пищеварительного аппарата; именно адгезия обеспечивает последующее заселение слизистой желудка хеликобактериями.

Слизистую желудка повреждают стимулированные *H. pylori* лимфоциты, нейтрофилы, моноциты, мигрирующие к поврежденному участку под влиянием вакуольного токсина *H. pylori* - виновника вакуольной дегенерации клеток.

Некоторые *H. pylori* несут «ассоциированный» белок, названный Cag A (cytotoxin-associated gene – маркер продукции возбудителем мощного цитотоксина), иные способны к выработке «вакуольного токсина»; обе субстанции стимулируют синтез желудочным эпителием интерлейкина-8, участвующего в индукции тяжелых поражений слизистой желудка с геморрагиями и изъязвлениями.

Способность *H. pylori* к трансформации в кокковидные формы с потерей большинства антигенных детерминант при сохранении уреазной активности «маскирует» НР, защищая от иммунного ответа хозяина.

В зоне «аммиачного облака» гастринпродуцирующие клетки меняют реакцию на раздражители в сторону гиперстимуляции продукции соляной кислоты и пепсина, ускорения эвакуации.

*H. pylori* в несколько раз повышает риск развития рака желудка, что позволило считать его канцерогеном и описывать рак желудка как одну из «медленных» форм НР-инфекции.

#### **Основные элементы патогенеза**

1. Воспалительный процесс.
2. Дистрофические процессы.
3. Нарушение соотношений повреждения и регенерации СОЖ.
4. Нарушение продукции соляной кислоты, пепсина и инкреторной функции (фактора Кастла).
5. Нарушение моторики: атония, повышение тонуса пилорического отдела, дуоденогастральный рефлюкс.
6. Аутоиммунные процессы, прежде всего в обкладочных клетках с последующим развитием атрофического гастрита и  $\text{B}_{12}$ -дефицитной анемии.
7. Расстройства обменов. Наиболее характерно для атрофического гастрита, снижение секреторной функции и сопутствующее поражение ЖКТ. Приводят к снижению веса, железодефицитной или  $\text{B}_{12}$  дефицитной анемии.
8. Функциональные и, в последующем, стойкие нарушения секреции (пепсин, соляная кислота, слизь). Обусловлены расстройством функции ЦНС, регуляторных систем (продукции гастрина, мотилина и др.).
9. При гастрите В иммунная система остается интактной. Основной механизм развития этой формы связан с нарушением регенерации эпителиальных клеток и снижением кровотока в слизистой оболочке желудка, расстройствами слизиобразования.

10. При гастрите С нарушение состояния слизистой оболочки желудка связано с действием желчных кислот, забрасываемых из 12-перстной кишки в связи с дуоденогастральным рефлюксом.

Поражение слизистой оболочки, ассоциированное со стрессом. Острое развитие эрозий или язв СОЖ отмечается при различных формах шока, сепсиса, тяжелых травмах, массивных переломах костей. Эрозии или язвы чаще развиваются в зонах, продуцирующих соляную кислоту.

При этих патологических состояниях во время биопсии СОЖ не выявляют воспаления. В связи с этим термин гастрит в определенной мере некорректен.

### **Классификации**

**Классификация ХГ. (Рабочая группа немецкого общества патологов, 1989 г).**  
Этиопатогенетическая классификация.

1. Аутоиммунный гастрит (тип А).
2. Бактериально обусловленный (тип В).
3. Смешанный (тип А и В).
4. Химико-токсически индуцированный (тип С).
5. Лимфоцитарный с плохо изученной этиологией.
6. Особые формы (гранулематозные, при болезни Крона, саркоидозе, туберкулезе, зоонофильные).

**Морфологические варианты изменения слизистой оболочки**

1. Нормальная СОЖ.
2. Нейтрофильная инфильтрация. Характеризует острый гастрит.
3. Лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация без гранулоцитов. Характеризует хронический гастрит.
4. Хронический гастрит с лимфоплазмоцитарной и гранулоцитарной инфильтрацией.
5. Характеристика кишечной метаплазии: тип 1 - полная: тонкокишечная, тип 2 - неполная: бокаловидные клетки + эпителий желудка, тип 3 - неполная с секрецией сульфомуцинов.
6. Гастрит с эрозиями.

### **Клиническая картина**

Определяющими признаками ХГ являются морфологические изменения слизистой оболочки, но не клинические проявления, которые могут не соответствовать локализации, распространенности и тяжести патологического процесса. Это указывает на необходимость обязательного гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка для диагностики ХГ.

**Основными синдромами являются:**

1. Боль в эпигастрии.
2. Желудочная диспепсия: изжога, отрыжка, рвота, тошнота, тяжесть, распирание в эпигастрии, неприятный вкус во рту.

3. Кишечная диспепсия: метеоризм, урчание в животе, ощущение переливания, запоры или поносы.

4. Функциональные нарушения нервной системы. Чаще астеноневротический синдром.

5. Трофические нарушения. Связаны с нарушением всасывания железа, продукции фактора Кастла и развитием железодефицитной или В<sub>12</sub>-анемии. Могут быть симптомы поливитаминовой недостаточности.

6. Могут быть признаки поражения печени, поджелудочной железы, толстого и тонкого кишечника.

### **Хронический гастрит типа А**

В этиопатогенезе гастрита типа А центральное место занимают генетически аутоиммунные реакции, способствующие образованию аутоантител к обкладочным клеткам и ведущие, в конечном итоге, к резкой атрофии желез слизистой оболочки преимущественно фундального отдела желудка. ХГ типа А характеризуется ранним развитием недостаточности продукции соляной кислоты (в сочетании с высоким уровнем гастринемии). В патогенезе аутоиммунного атрофического гастрита и В<sub>12</sub>-дефицитной анемии определенная роль принадлежит аутоантителам к париетальным клеткам слизистой, вырабатывающим, помимо ионов Н<sup>+</sup>, внутренний фактор Касла. Аутоантитела (плазменные и обнаруживаемые в желудочном соке) препятствуют связи последнего с витамином В<sub>12</sub>. Часто такой ХГ является «спутником» заболеваний аутоиммунной природы, тиреоидита Хашимото, инсулинзависимого сахарного диабета. При этом заболевании в 90% случаев обнаруживаются антитела к париетальным клеткам, в 60% случаев антитела к внутреннему фактору, в 50% случаев анти тиреоидные антитела. Наиболее типичная характеристика патологического процесса при ХГ А типа:

- Первично атрофический процесс, этиология которого неизвестна.
- Воспалительные изменения незначительны.
- Эрозии слизистой желудка редки.
- Процесс локализуется в теле и дне желудка.
- В клинической картине преобладают диспептические симптомы, а не боль.
- Снижение показателей желудочной секреции.
- Антитела к обкладочным клеткам.
- Антитела к внутреннему фактору (у части больных).
- Гипергастринемия.
- В<sub>12</sub>-дефицитная анемия (у части больных).
- Значительная вероятность малигнизации.

### **Клинические проявления гастрита В.**

Латентное носительство (эндоскопическая и морфологическая картина, характерная для ХГ типа В, при отсутствии клинических симптомов), острый гастрит (тошнота, рвота, диарея, режé – боли, напоминающие клинику пищевой токсикоинфекции), пептическая язва.

При ХГ типа В прогрессирование гастритических изменений чаще всего происходит одностипно. Т.к. основная масса кислотопродуцирующих клеток находится в фундальном отделе, а также (меньше) - в теле желудка, то при антральном гастрите обычно регистрируется гиперацидность. Локализуясь первоначально в антральном отделе, изменения слизистой оболочки затем распространяются по направлению к кардиальному (и фундальному) отделам желудка – т.н. антро-кардиальная экспансия гастрита. По мере расширения зоны гастрита в результате атрофических процессов все больше кислотопродуцирующих клеток «выключается» из процесса формирования кислотного по-

тенциала, что сопровождается прогрессирующим снижением кислотообразующей функции желудка вплоть до ахлогридии при диффузной форме гастрита. Наиболее типичные проявления:

- Первичновоспалительный процесс с последующим развитием атрофии железистого эпителия. Часто бывают эрозии слизистой желудка.
- Процесс первоначально локализуется в антральном отделе желудка. С течением времени возможно его распространение на другие части органа (диффузная форма хронического гастрита типа В).
- В клинической картине преобладают боли, а не диспептические проявления.
- Возможны любые варианты желудочной секреции.
- В гастробюпатах определяются НР, а в крови антитела к НР.
- Всегда отмечается при язвенной болезни.

### **Клинические проявления гастрита С.**

Гастрит С - рефлюкс-гастрит, лекарственный и профессиональный хронический гастрит. Наиболее типичен рефлюкс-гастрит с диффузным поражением препилорической зоны.

ХГ типа С выявляется у пациентов с резецированным желудком, перенесших органосохраняющие операции на желудке; при дуоденальных язвах, дуоденитах. Этот тип гастрита - частая находка при сочетанной гастроэнтерологической патологии (хронический панкреатит, хронический холецистит и др.). Важнейшим звеном этиопатогенеза является дуодено-гастральный рефлюкс, ответственный за развитие рефлюкс-гастрита (типа С) оперированного желудка. Нестероидные противовоспалительные (современное название группы - антипростагландиновые) средства способны генерировать в слизистой желудка изменения, аналогичные таковым при рефлюксе, что позволяет отнести их в группу этиологических факторов.

### **Клинические проявления перигастрита:**

1. Усиление болей в животе при поворотах туловища, тряской езде.
2. Изменение характера боли.

### **Особенности ХГ с нормальной и повышенной секрецией соляной кислоты**

1. Встречается, в основном, у больных молодого возраста, преимущественно у мужчин.
2. Воспалительный процесс локализуется в антральном отделе, 12-перстной кишке, носит поверхностный характер.
3. Боли подобны таковым при язвенной болезни, возникают сразу после еды, часто сопровождаются изжогой, кислой отрыжкой, тошнотой, склонностью к запорам.
4. Показатели базальной и стимулированной секреции соляной кислоты увеличены, много слизи.

При обследовании выявляется болезненность в эпигастрии, ригидность брюшной стенки. Обострения чаще весной и осенью.

### **Хронический атрофический гастрит с секреторной недостаточностью**

1. Чаще у людей среднего и пожилого возраста.
2. Жалобы на тяжесть, переполнение в эпигастрии после еды, отрыжку пищей, тошноту, неприятный вкус во рту, снижение аппетита, метеоризм, понос.



3. Признаки недостаточности пищеварения и всасывания: гипопротеинемия, анемия, полигиповитаминоз.

4. При зондировании и pH-метрии - снижение секреции соляной кислоты вплоть до ахлоргидрии.

5. Эндоскопия: бледность и истончение слизистой оболочки желудка, сглаженность складок.

6. Гистологически - признаки атрофического гастрита, часто с перестройкой по кишечному и пилорическому типу.

**Течение ХГ** длительное, с чередованием обострений и ремиссий.

**Обострения провоцируются:** алиментарными погрешностями, злоупотреблением алкоголем, применением медикаментов - салицилатов и другими неспецифическими факторами (физическая нагрузка, психоэмоциональные стрессы). ХГ, особенно атрофический и ригидный, рассматриваются как предраковые заболевания.

**Классификация ХГ ("Сиднейская система", 2-ой Международный конгресс гастроэнтерологов. Австралия, 1990 г).**

По этиологии.

- Ассоциированный с *Helicobacter pylori*.
- Аутоиммунный.
- Химико-токсически индуцированный, в том числе медикаментозный.
- Идиопатический.

**Особые формы гастрита:**

- гранулематозный в том числе при болезни Крона,
- саркоидозе,
- туберкулезе,
- эозинофильный,
- лимфоцитарный,
- реактивный.

**По топографии поражения:**

пангастрит (распространенный),  
гастрит антрума (пилородуоденит),  
гастрит тела желудка.

**По степени выраженности морфологических проявлений**

Оцениваются: степень выраженности воспаления, атрофии, кишечной метаплазии, наличие и тип *H. pylori*. Оценивается полуколичественно: отсутствует, легкая, умеренная, выраженная.

### Хьюстонская классификация хронического гастрита (1994)

Тип гастрита	Этиологические факторы	Синонимы
<b>Неатрофический</b>	<i>H. pylori</i> Другие факторы	Поверхностный, диффузный антральный, хронический антральный, интерстициальный, фолликулярный, гиперсекреторный тип В
<b>Атрофический:</b> аутоиммунный  мультифокальный	Аутоиммунный  <i>H. pylori</i> Особенности питания факторы среды	Тип А, диффузный тела желудка, ассоциированный с пернициозной анемией
<b>Особые формы:</b> химический  радиационный лимфоцитарный  неинфекционный гранулематозный  эозинофильный  другие инфекционные	Химические раздражители, желчь, НПВС лучевые поражения идиопатический, иммунные механизмы глютен <i>H. pylori</i>  Болезнь Крона, саркоидоз, гранулематоз Вегенера, инородные тела, идиопатический Пищевая аллергия, другие аллергены Бактерии (кроме <i>H. pylori</i> ), вирусы, грибы, паразиты	Реактивный рефлюкс-гастрит, тип С  Вариоформный Ассоциированный с целиакией  Изолированный гранулематоз  Аллергический

Эта классификация представляет собой модификацию Сиднейской системы.

#### Формулировка диагноза ХГ

1. Отражается заболевание.
2. Характер морфологических изменений.
3. Локализация патологического процесса в желудке.
4. Изменения, характеризующие функцию.
5. Фаза заболевания (обострение или ремиссия).
6. Если есть эрозии, петехии, то они также регистрируются.
7. Нарушение моторно-эвакуаторной функции отражают только при значительных нарушениях.

#### Некоторые особые формы ХГ

**Ригидный антральный гастрит.** Возникают грубые рубцовые изменения, приводящие к склерозированию и гипертрофии мышечной оболочки антрального отдела с сужением его просвета.

Клинические симптомы: тошнота, рвота, снижение аппетита, похудание. При рентгенологическом и эндоскопическом исследованиях часто расцениваются, как опухоль с подслизистым ростом.

### **ХГ Менетрие**

Гигантский гипертрофический гастрит. Для этого заболевания характерно резкое увеличение и утолщение складок слизистой оболочки желудка. Железы удлинняются, становятся ветвистыми, кистозно трансформируются.

Этиология заболевания неясна. Полагают, что повышение продукции факторов роста, особенно таких как TGF $\alpha$ .

В клинической картине отмечается тошнота, боль в эпигастрии, рвота, снижение аппетита. В желудочном содержимом много альбумина (суточная потеря белка более 8 г). В результате развивается гипопротейнемия, и появляются отеки (до 30% больных). Диагноз основывается на данных ФГДС и рентгеноскопии. Часто обнаруживают эрозии, геморрагии, большое количество слизи.

Дифференциальный диагноз ХГ Менетрие следует проводить с опухолями, лимфосаркомой, синдромом Золлингера-Эллисона, гистоплазмозом, сифилисом, саркоидозом.

Лечение.

Традиционная схема лечения больного с ХГ с повышенной кислотностью (H<sub>2</sub>-блокаторы, антхолинергические средства, простагландины) плюс внутривенное введение альбумина. При частых кровотечениях, упорной гипопротейнемии выполняют гастроэктомию.

**Гранулематозный гастрит.** Гастрит может быть одним из проявлений болезни Крона. Кроме этого гранулематозный гастрит отмечается при кандидозе, сифилисе, туберкулезе, гистоплазмозе, саркоидозе. Гранулематозные изменения могут быть при эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки. В ряде случаев причину гранулематозного гастрита выявить не удастся (идиопатический гранулематозный гастрит).

**Лимфоцитарный гастрит.** Характеризуется интенсивной инфильтрацией СОЖ лимфоцитами. Этиология неизвестна. Не исключается значительная роль H.Pylori в развитии этого заболевания. Специфических клинических проявлений нет.

**Эозинофильный гастрит.** Эозинофильный гастрит – аллергическое поражение желудка с высокой эозинофилией крови и эозинофильными инфильтратами в слизистой оболочке. Маркером является эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки желудка. Часто ассоциируется иными проявлениями аллергии, эозинофилией. В ряде случаев сопровождается гастроэнтеритом. Эффективно лечение глюкокортикостероидными препаратами.

### **Характер течения хронических гастритов**

Хронические гастриты постоянно прогрессируют, протекают с периодами ремиссий и обострений. Ухудшения обусловлены погрешностями в диете, стрессами, острыми инфекционными заболеваниями, приемом медикаментозных средств.

Обычно начинаются как поверхностный гастрит, и далее, пройдя ряд промежуточных стадий, заканчивается различной степени выраженностью атрофии слизистой оболочки. Темп развития атрофии СОЖ может быть индивидуально различным.

Течение гастрита с пониженной кислотностью медленное, чаще отмечаются холециститы, холангиты, гепатиты, анемия, энтериты, колиты, малигнизация.

Возможно длительное латентное течение хронического гастрита. В этих случаях атрофический гастрит диагностируется у лиц с коротким анамнезом.

Течение хронических гастритов с сохраненной и повышенной секрецией относительно благоприятное. В некоторых случаях течение этой формы хронического гастрита менее благоприятно, так как развивается язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

При ригидном гастрите часто отмечается озлокачествление. Изменения анатомической структуры желудка при ригидном гастрите носят необратимый характер и приводят к его деформации.

При гигантском гипертрофическом гастрите часто отмечаются эрозии, кровотечения, малигнизация.

### **Диагностика ХГ**

В настоящее время большинство руководств на этапе диагностики до получения результатов эндоскопического и морфологического исследований и проведения границы между ХГ и иными поражениями пищеварительного аппарата рекомендуют пользоваться термином «диспепсия».

1. Гастроскопия. Позволяет выявить: наличие воспалительного процесса, его распространенность и локализацию, часто обнаруживают наличие фибрина на поверхности слизистой; атрофические процессы (сглаженность рельефа, истончение слизистой, тусклый оттенок). Гастроскопия является главным методом не только диагностики ХГ, но и дифференциальной диагностики типов ХГ (А, В и С).

2. Гастробиопсия. Наиболее достоверный метод диагностики ХГ. Прицельно берется биопсийный материал из 6-8 участков. Морфологически выделяют: поверхностный гастрит без атрофии желез, атрофический гастрит, атрофический гастрит с кишечной метаплазией фундальных желез. Метод исследования, в основном, применяется для исключения новообразований желудка.

3. Рентгеноскопия желудка (стандартный метод и двойного контрастирования). Позволяет охарактеризовать состояние складок желудка, моторику, скорость опорожнения желудка, эластичность стенок желудка (контуры, рельеф). Этот метод позволяет диагностировать особую форму - ригидный гастрит.

Рентгенологическое исследование желудка и 12-перстной кишки лишено прежней диагностической ценности и используется, в основном, для уточнения особенностей моторики и характера нарушений эвакуации из (у здоровых бариевая взвесь полностью эвакуируется из желудка не позднее, чем через 1,5 часа; более ранняя эвакуация часто определяется пищевым режимом), а также при невозможности осуществления фиброскопии. Этот метод обследования применяется при необходимости оценки рельефа стенок и пассажа контраста при подозрении на эндофитно растущую опухоль, не распознаваемую с помощью фиброгастроуденоскопии.

**Исследование секреторной функции желудка** – кислото- и пепсинообразующих функций. С помощью зондирования желудка определяется базальная продукция соляной кислоты, пепсина, а так же изменения после стимуляции.

В представленной таблице отмечены основные показатели желудочной секреции для мужчин.

### Нормальные показатели секреции желудочного сока

Показатели	Секреция		
	Базальная	Стимулированная	
		Субмаксимальная	Максимальная
Объем желудочного содержимого (мл)	50-100	100-140	180-200
Общая кислотность (ТЕ)	40-60	80-100	110-120
Свободная соляная кислота (ТЕ)	20-40	65-85	90-110
Дебит-час связанной HCL, (ммоль)	1,5-5,5	8-14	8-26
Дебит-час, свободная HCL, (ммоль)	1-4	6,5-12	16-24
Дебит-час пепсина по Туголукову	10-40 мг	50-90 мг	90-160 мг

$$\text{Дебит HCl (ммоль)} = \frac{V * E}{100}$$

Где:

Д - дебит соляной кислоты в ммоль.

V - объем желудочного содержимого в мл.

E - концентрация соляной кислоты в титрационных единицах.

**Для стимуляции секреции соляной кислоты используют:**

- 1) Субмаксимальный гистаминовый тест. Вводится из расчета 0,008 мг/кг массы тела.
- 2) Максимальный гистаминовый тест Кау. Гистамин вводится подкожно по 0,025 мг/кг массы тела.
- 3) Эуфиллин. Блокирует фосфодиэстеразу, увеличивает цАМФ в обкладочных клетках, повышает секрецию соляной кислоты. Эуфиллин в дозе 7 мг/кг массы тела растворяют в 300 мл. Принимают внутрь.
- 4) Пентагастрин. Вводят подкожно 6 мг/кг на 1 кг массы пациента.

**Метод pH-метрии.** Метод исследования кислотообразующей функции желудка. Проводится с помощью специальных одно- или многоканальных pH-зондов.

1. Нормальная кислотообразующая функция. pH в базальную фазу секреции 1,6-2,0. pH в стимулированную фазу секреции 1,21-2,0.
2. Усиление кислой продукции регистрируют при pH в базальную фазу секреции 1,5 и ниже, pH в стимулированную фазу секреции 1,2 и ниже.
3. Гипоацидность регистрируют при pH в базальную фазу секреции 2,1-5,9, pH в стимулированную фазу секреции - 2,3-3,1.
4. Анацидное состояние при pH в желудке более 6,0 в базальную фазу секреции и более 5,0 в стимулированную фазу секреции.

### **Нарушения моторной функции**

1. Замедление эвакуации из желудка определяется: по сохранению натошак более 150 мл желудочного сока (ориентировочно), при рентгеноскопии желудка - замедление удаления бария.

2. Ускорение эвакуации. Наиболее часто определяется у больных после резекции желудка. Основной метод - рентгеноскопия с барием.

### **Исследования инкреторной функции желудка**

Гастрин, пепсиноген определяются в крови радиоиммунным методом. Норма <100 пг/мл, пепсиноген - 25-100 мкг/л, (ПГ-1) и 5-20 мкг/л (ПГ-2). Норма внутреннего фактора - 30-40 ед. в мл.

### **Дифференциальная диагностика ХГ**

Чаще проводится со следующими заболеваниями:

1. Функциональные заболевания желудка.
2. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки.
3. Опухоли желудка.
4. Ахалазия кардии
5. Дивертикул пищевода и желудка.
6. Грыжа диафрагмального отдела диафрагмы.
7. Хронический панкреатит.
8. Хронический колит.

### **Лечение хронического гастрита**

#### **Гастрит типа А**

Этиологическое лечение невозможно, так как причина образования АТ к париетальным клеткам слизистой оболочки желудка и гастромукопротенину неясна.

Режим. В большинстве случаев существенных ограничений не требуется. При выраженных обострениях необходимо ограничение физических нагрузок, стационарное лечение.

Показанием для госпитализации являются:

- выраженное обострение с тяжелым болевым синдромом;
- кровотечение из эрозий;
- перигастрит.

#### **Питание**

При обострении стол 1А. Пища принимается дробными порциями через 2-3 часа. Пища должна быть химически и механически щадящая, исключаются продукты, вызывающие раздражение слизистой оболочки (приправы, жареные продукты, индивидуально плохо переносимые). Рационально: манная, рисовая каши, творог, слизистые супы, омлеты.

После купирования обострения - стол 1. Супы, нежирное мясо, пудинги и др. При улучшении состояния больного переводят на стол 2. При ликвидации обострений - стол 10, 15, с индивидуальным ограничением продуктов.

#### **Лечение ХГ, обусловленного *Helicobacter***

Диетическое питание такое же, как обсуждалось выше.

Выполняется программа эрадикации *Нв* с помощью 3 или 4 компонентной схемы лечения (более подробно обсуждается в разделе «Язвенная болезнь»). В последующем – поддерживающая терапия  $H_2$  блокаторами или антацидными средствами.

**Лечение больных ХГ с повышенным кислотообразованием** (более детально изложено в лекции «Язвенная болезнь»).

1. Антацидные средства.
2. М-холинолитики.
3. Блокаторы  $H_2$  гистаминовых рецепторов.
4. Блокаторы протонной помпы.

**Лечение больных ХГ со сниженной секреторной функцией желудка**

### **1. Купирование болевого синдрома**

- 1). Церукал, 2 мл 2 раза в день внутримышечно.
- 2). Эглонил 2 мл 5% раствора 1-2 раза в день внутримышечно.
- 3). Но-шпа 2 мл 2-3 раза в день внутримышечно.
- 4). Галидор 2 мл 2% раствора внутримышечно.

### **2. Заместительная терапия**

- 1). Желудочный сок. Назначают 1-2 столовые ложки 2-4 раза в день во время еды.
- 2). Пепсидил. Содержит продукты ферментативного гидролиза СОЖ свиней. 1-2 столовые ложки развести в воде, принимать во время еды.
- 3). Пепсин. Основной протеолитический фермент желудка свиней. Порошок 0,2-0,5 г 3 раза в день, 3% раствор 200 мл. Соляная кислота + 6 г пепсина, по 1 чайной ложке 3 раза в день.
- 4). Ацидин-пепсин. Таблетки: 1 часть пепсина и 4 части ацидина-пепсина. 1 таблетка 3-4 раза в день во время еды.
- 5). Абомин. Таблетки 0,2 г. Содержат протеолитические ферменты слизистой оболочки телят.
- 6). Панзинорм. Комплексный препарат: экстракт СОЖ рогатого скота и экстракт желчи, панкреатин и аминокислоты.
- 7). Соляная кислота. 3% раствор. По 1 чайной ложке 3 раза в день.

### **3. Коррекция нарушений кишечного пищеварения**

При снижении секреции желудочного сока часто отмечаются хронический атрофический колит, энтерит, снижение функции поджелудочной железы.

Панкреатин - ферментный препарат из поджелудочной железы скота, содержит трипсин, амилазу. Таблетки 0,5-1 г перед едой 3-4 раза в день.

Ораза - комплексный протеолитический фермент гриба *Aspergillus oryzae*. Гранулы 0,5-1 г/л 3 раза в день.

Солизим - ферментативный липолитический препарат из культуры *Penicillium solizum*. 1-2 таблетки 3 раза в день.

Сомилаза - содержит солизим и альфа-амилазу. 1-2 таблетки 3 раза в день.

Фестал - комплексный препарат, содержащий компоненты поджелудочной железы и желчи.

Энзистал и дигестал - препараты, близкие к фесталу.

Мезим-форте - препарат, содержащий ферменты поджелудочной железы.

При обострении хронического энтерита, колита, хронического панкреатита, дисбактериозе кишечника проводится соответствующее медикаментозное лечение.

#### **4. Стимуляция секреторной функции желудка**

Препараты этой группы малоэффективны за исключением пентагастрина. Однако и его применение ограничено в связи с необходимостью инъекций и поэтому возможно только в период обострений.

Лимонтар - таблетки, содержащие 0,2 г янтарной кислоты, 0,05 г лимонной кислоты, 0,0025 г кальция стеарата. Средство активизирует окислительно-восстановительные процессы. 1 таблетка в 10-15 мл воды 1-3 раза в день.

Пентагастрин - аналог гастрина. Стимулирует образование соляной кислоты и пепсина. 0,025% раствор вводится подкожно по 1-2 мл 2 раза в день перед едой.

Прозерин - стимулирует продукцию соляной кислоты и пепсина. Подкожно 0,5-1 мл 0,05% раствора 1-2 раза в день. Внутрь по 0,01-0,015 г 2-3 раза в день.

Целесообразно применять поливитаминные средства: ундевит, декамевит, юникап и др.

Кальция глюконат - стимулирует образование соляной кислоты. Вводят по 10 мл 10% раствора.

#### **5. Коррекция нарушений обмена веществ**

1. Витамины. Чаще возникает необходимость в применении витаминов группы В, С, Е.

2. Анаболические гормоны: ретаболил, неробол, фенобол.

3. При снижении веса внутривенно препараты аминокислот и белковые растворы: альвезин, полиамин, раствор альбумина и др.

При развитии В<sub>12</sub>-дефицитной анемии к лечению добавляют витамин В<sub>12</sub> по 500-1000 мг в сутки в течение 2-3 недель, затем по 500 мг ежемесячно для поддерживающей терапии. При развитии железодефицитной анемии применяют препараты железа: ферроплекс, тардиферон, конферон и др.

#### **6. Стимуляция репаративных процессов слизистой желудка**

Облепиховое масло - по 1 чайной ложке 3 раза в день.

Карнитин - по 1 чайной ложке 3 раза в день.

Плантаглоцид - по 1 чайной ложке растворяют в 1/2 стакана воды, принимают 3 раза в день.

Сок подорожника - 1 столовая ложка 3 раза в день.

Рибоксин - 0,02 г 3 раза в день.

#### **Физиотерапевтическое лечение**

Проводится после купирования болевого синдрома. Нацелено на нормализацию моторной функции, кислотообразования, улучшение кровоснабжения. Используются: гальванизация области желудка, электрофорез платифиллина или папаверина, ультразвук, дециметровые волны, синусоидальные модулированные токи, парафин, озокерит, грязи, гипербарическая оксигенация, минеральные воды.

**Коррекция нарушений моторики желудка и 12-перстной кишки, купирование спазма пилорического отдела**

Атропин 0,1% 0,5 мл подкожно.

Но-шпа, папаверин 2 мл 2-3 раза в день.

Галидор 2 мл 2 раза в день.

Нормализующее влияние на тонус пилорического отдела оказывает церукал (реглан, метоклопрамид), домперидон (мотилиум), цисаприд (cisaprid, координакс).



**При развитии дуодено-гастрального рефлюкса** рационален прием церукала и др. блокаторов дофаминергических рецепторов, билигмина, хенофалька, энтеросорбентов.

Билигнин связывает желчные кислоты в желудке и уменьшает заброс желчи в желудок. Применяют по 1-2 таблетки в сутки, лучше перед сном, или 1 чайную ложку 3 раза в день.

#### **Особенности лечения отдельных форм гастритов**

**Эозинофильный гастрит.** Необходимо лечение основного заболевания, исключить прием препаратов, к которым отмечается повышенная чувствительность. Эффективно лечение глюкокортикостероидными препаратами.

**Санаторно-курортное лечение:** Друскенинкай, Ессентуки, Моршин, Нарочь, Криница.

#### **Профилактика**

Основное значение имеет рациональное питание, соблюдение санитарно-гигиенических норм, отказ от употребления крепких алкогольных напитков, курения. Необходимо следить за состоянием полости рта, своевременно лечить заболевания других органов брюшной полости, устранять профессиональные вредности.

Больные хроническим гастритом, должны находиться на диспансерном учете и обследоваться не реже двух раз в год.

#### **Поражения слизистой оболочки при других заболеваниях**

**Поражение слизистой оболочки ассоциированное со стрессом.** Острое развитие эрозий или язв СОЖ отмечается при различных формах шок, сепсиса, тяжелых травмах, массивных переломах костей. Эрозии или язвы чаще развиваются в зонах, продуцирующих соляную кислоту. При этих патологических состояниях во время биопсии СОЖ не выявляют воспаления или *H. Pylori*. В связи с этим термин гастрит в определенной мере некорректен.

### **Классификация хронического гастрита в МКБ-10**

S. K29.3 Хронический поверхностный гастрит

S. K29.4 Хронический атрофический гастрит

S. K29.5 Хронический гастрит неуточненный

S. K29.6 Другие гастриты

S. K29.7 Гастрит неуточненный

## **ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ**

Язвенная болезнь (ЯБ) – хроническое, циклически протекающее заболевание, характерным признаком которого является образование в период обострений язв в областях пищеварительного тракта, контактирующих с желудочным соком.

### **Эпидемиология**

Язвенная болезнь наблюдается у 2-10% населения, преимущественно у мужчин до 50 лет. У жителей городов ЯБ в 2-3 раза чаще. Соотношение частоты язв желудка/12п. кишки - 1:4. Среди хронических заболеваний органов пищеварения язвенная болезнь занимает особое место, так как встречается весьма часто (в экономически развитых странах ею страдают от 2 до 10% взрослых).

### **Этиология патогенез**

Предложено множество теорий развития язвенной болезни. Однако ни одна из них полностью не объясняет происхождение и особенности клинического течения заболевания.

- Кортико-висцеральная
- Нарушения питания
- Нарушений дуоденальной проходимости
- Кислотно-пептическая
- Воспалительная
- Сосудистая
- Аллергическая
- Инфекционная

### **В настоящее время выделяют следующие этиологические факторы:**

1. наследственная предрасположенность;
2. нейropsychические факторы;
3. алиментарные факторы;
4. вредные привычки (курение, прием алкоголя, приверженность к особым диетам и т.д.);
5. лекарственные воздействия (нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероидные средства и др.);
6. инфекция (хеликобактер).

### **Роль наследственности в патогенезе язвенной болезни**

Отмечается наследственно обусловленное увеличение массы обкладочных клеток, их гиперчувствительность к гастрину, повышение продукции пепсиногена-I, расстройство гастродуоденальной моторики. В итоге все это способствуют повреждению слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки, снижению ее резистентности. К наследственным факторам относят и дефицит выработки IgA, выполняющих защитную функцию, наличие HLA-антигенов B5, B15, B35 и др.

При группе крови O (I) повышается риск заболевания ЯБ 12- перстной кишки на 30-40%, положительном резус-факторе на 10%. Следует отметить, что наследственная предрасположенность реализуется только при воздействии дополнительных неблагоприятных факторов.

### **Роль хеликобактер (НВ) в патогенезе язвенной болезни**

Морфологически хеликобактерии представляет собой спиралевидную палочку.

Микроорганизм, именуемый НВ, одна из самых распространенных на сегодняшний день инфекций человека. Заселение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки нередко происходит в детском возрасте при общении детей в детских садах и школах, а также с взрослыми, являющимися носителями этой инфекции.

Инфицирование может происходить через стоматологические инструменты и диагностическую аппаратуру (например, при зондировании и эзофагогастродуоденоскопии), посредством столовой посуды, если эти инструменты и посуда недостаточно продезинфицированы, а также через овощи, загрязненные фекалиями.

НВ обнаруживают в пилорическом отделе желудка под слоем слизи, в основном в межклеточных пространствах. От губительного действия желудочного сока его защищает окружающее облако аммиака. Оно образуется в связи с расщеплением мочевины уреазой, выделяемой микробом.

**Частота обнаружения НВ:**

Хронический гастрит В	- 100 %
Дуоденальная язва	- 90 %
Язва тела желудка	- 79 %

**Влияние НВ на слизистую оболочку желудка:**

- Образование аммиака вызывает ощелачивание слизистой оболочки, что ведет к повышению продукции гастрина, гормона, увеличивающего продукцию соляной кислоты.
- Кроме этого, НВ вызывает повышение лейкоцитарной инфильтрации слизистой оболочки желудка. Повышение выделения протеаз в тканях ведет к повреждению слизистой оболочки.
- Повреждение эндотелия сосудов и эпителиоцитов метаболитами реактивного кислорода, выделяемого нейтрофилами.
- Нарушение защитного слоя слизи.
- Повышение обратной диффузии ионов водорода.

Еще один механизм, приводящий к повреждению слизистой оболочки желудка (СОЖ), связан со способностью НВ самостоятельно воздействовать на G-клетки, стимулировать образование гастрина и тормозить выделение D-клетками антагониста гастрина – соматостатина.

**Изменение сигнальных систем, ответственных за восстановление слизистой желудка под влиянием НВ**

Прямые эффекты НВ вызывают относительно небольшие изменения эпителия. На ультраструктурном уровне это уплощение и исчезновение микроворсинок в местах контакта НВ, уменьшение количества и объема секреторных гранул с уменьшением секреции слизи.

Одним из наиболее важных механизмов повреждения слизистой желудка под влиянием НВ в настоящее время считают изменения сигнальных систем. Под воздействием сигнальных молекул в слизистую оболочку проникают нейтрофилы. Цель - уничтожение микроорганизма. Эти сигналы передают цитокины. Наиболее важный из них - интерлейкин 8. Он модулирует хемотаксис, хемокинез, высвобождение лизосомальных ферментов из нейтрофилов. Активный нейтрофил разрушает межклеточные контакты, повреждает слизистую оболочку желудка лизосомальными ферментами и продуцируемыми свободными радикалами.

В норме в желудке происходит постоянное повреждение слизистой желудка. Однако, в связи с эффектами быстрой миграции клеток из краев дефекта и в связи с высокой репаративной активностью, эти повреждения быстро ликвидируются.

При поверхностных дефектах слизистой оболочки происходит быстрое (за несколько часов) их закрытие за счет миграции эпителия из краев (без усиления пролиферации). Этот процесс получил название "быстрая реституция".

При более глубоких дефектах репаративная регенерация происходит за счет усиления пролиферации клеток СОЖ.

Репаративную регенерацию в значительной мере обеспечивают факторы роста. Особенно важен для быстрой реституции эпидермальный фактор роста. Он ускоряет и миграцию, и пролиферацию эпителия. При повреждении эндотелия слизистой желудка усиливается продукция фактора роста. Однако инфекция НВ снижает продукцию эпидермального фактора роста и приводит к блокаде его рецепторов. В результате происходит задержка репарации.

НВ стимулирует апоптоз, усиливает гибель клеток в краях язв. Интенсивность апоптоза превосходит пролиферативную активность и, в связи с этим, формируется хроническая язва.

Активация апоптоза усиливается аммиаком, действием полисахаридов, продуцируемых НВ. Происходит активация Fas (CD95) рецепторов на поверхности клеток. Fas рецепторы называют рецепторами смерти. При их активации лигандами наступает апоптоз. Таким образом, повышение активности генов, стимулирующих апоптоз, и снижение активности их ингибиторов (bcl-2) может быть важным элементом патогенеза возникновения хронической язвы.

При НВ ассоциированных заболеваниях происходит снижение уровня  $\text{PGE}_2$  в слизистой оболочке, что снижает эффективность защитного барьера.

#### **Патогенез развития язв 12-перстной кишки, ассоциированных с НВ**

НВ не фиксируется на нормальной слизистой оболочке 12 перстной кишки. Однако возникновение желудочной метаплазии эпителия приводит к локальному заселению ее НВ.

Язва 12-перстной кишки – результат двухфазного процесса. В первую фазу НВ стимулирует образование гастрина, в связи с чем отмечается гиперплазия клеток, секретирующих гистамин с последующей стойкой его гиперсекрецией. Во вторую фазу под воздействием кислого содержимого желудка происходит желудочная метаплазия слизистой 12-перстной кишки с последующим инфицированием НВ и изъязвлением участков метаплазии.

#### **Роль НВ в формировании хронической язвы**

Доказана роль НВ в формировании хронической язвы: аммиак, образующийся под воздействием уреазы способствует отложению на дне и краях язвы гидроксипролина и коллагена III типа, тормозит пролиферацию эндотелиоцитов.

#### **Нарушение соотношения факторов агрессии и факторов защиты в патогенезе язвенной болезни**

С современных позиций патогенез ЯБ рассматривают как нарушение равновесия между факторами агрессии и защиты. Пока еще остается справедливым тезис K.Schvartz (1910) "нет язвы без кислоты".

При язвенной болезни 12 перстной кишки отмечается увеличение продукции соляной кислоты. Кислотность желудочного сока повышается в среднем в 2-3 раза. При мезогастральных язвах секреторные параметры остаются в пределах нормы.

По-видимому, в первом случае в возникновении язвы играет роль повышение агрессивности желудочного сока, а во втором - снижение резистентности слизистой оболочки.

#### **Факторы агрессии:**

##### **Внутренние:**

- Соляная кислота
- Пепсин
- нарушение эвакуации содержимого из желудка
- дуоденогастральный рефлюкс с забросом желчных кислот в желудок.

Значение дуоденогастрального рефлюкса в патогенезе ЯБ заключается в том, что желчные кислоты и лизолецитин дуоденального содержимого приводят к расстройствам барьерной функции слизистой оболочки желудка.

Значительную роль в возникновении ЯБ играет нарушение нейроэндокринной системы. Нарушения регуляции пищеварения связано с расстройством: парасимпатического звена ВНС, симпатoadреналовой системы, расстройств системы гипоталамус – гипофиз, гастроинтестинальные гормоны.

##### **Внешние факторы агрессии:**

- Нестероидные противовоспалительные препараты, прежде всего аспирин. В настоящее время считают, что эти препараты – вторая после НВ причина развития язвенной болезни.
- алкоголь
- курение

#### **Защитные механизмы:**

- Слой слизи, прилегающий к эндотелию.
- Щелочной секрет, вырабатываемый эпителиальными клетками.
- Гидрофобный слой фосфолипидов на поверхности клеток
- Кровоток слизистой оболочки, микроциркуляция.
- Способность эпителия к быстрой регенерации.
- Феномен быстрой миграции клеток с быстрым закрытием денудированной поверхности.
- Простагландины, преимущественно серии Е и I, образующиеся в слизистой желудка и 12-перстной кишки. Способствуют повышению секреции бикарбоната, повышению регенерации и улучшению кровотока, обеспечивают прямую защиту клеток.
- Иммунная защита. У больных ЯБ отмечаются выраженные расстройства функции Т- и В -лимфоцитов, нарушения уровня Ig и комплемента.

#### **Стрессовые язвы**

Термин “стрессовые язвы” был впервые предложен Селье в 1936 г. и в настоящее время используется для обозначения острых изъязвлений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки чаще у критически больных пациентов - имеющих

тяжелые основные заболевания (например, черепно-мозговая травма, ожоги, инфаркт миокарда).

Изъязвления обычно поверхностные, множественные. Часто их единственным проявлением являются кровотечения.

#### **Факторы риска кровотечений у критически больных пациентов**

- Дыхательная недостаточность
- Коагулопатии
- Артериальная гипотония
- Сепсис
- Печеночная недостаточность
- Почечная недостаточность
- Энтеральное питание
- Лечение кортикостероидами
- Трансплантация органов
- Антикоагулянтная терапия

#### **Состояния, при которых часто развиваются стрессовые язвы и кровотечения**

- Травмы головы
- Множественная травма
- Состояние в течение одной недели после кардиоваскулярных, торакальных, абдоминальных, ортопедических, нейрохирургических или периферических сосудистых вмешательств
- Ожоги
- Кардиоваскулярные заболевания
- Пептическая язва или гастрит в течение 6 недель, предшествующих настоящему интенсивному лечению
- Гастродуоденальное кровотечение в течение 6 недель, предшествующих настоящему интенсивному лечению

#### **Основные факторы, влияющие на резистентность слизистой оболочки желудка у критически больных пациентов**

- Повышение уровня катехоламинов
- Повышение уровня кортикостероидов
- Повышение тонуса блуждающего нерва
- Высвобождение гистамина, серотонина, гепарина
- Активация перекисного окисления липидов
- Гипоксия
- Влияние токсинов
- Введение лекарств (НПВС, кортикостероидов, симпатомиметиков, антикоагулянтов)

#### **Механизмы формирования стрессовых язв**

- Снижение кровотока в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Снижение способности слизистой оболочки к регенерации.
- Нарушение слизистого барьера желудка и двенадцатиперстной кишки.

- Агрессивное действие кислоты.
- Изменение внутриклеточного pH.

### **Нестероидные противовоспалительные средства в развитии язв желудка и 12-перстной кишки**

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются важным фактором развития язвенной болезни. Это вторая по частоте причина развития этого заболевания.

#### **Механизмы развития гастропатии под влиянием НПВС:**

Желудочно-кишечный тракт повреждается НПВС:

- во время всасывания (при введении через рот или прямую кишку),
- вследствие системного воздействия после всасывания,
- после экскреции печенью при попадании НПВС с желчью в кишечник,
- при повторном попадании в желудок вследствие дуодено-гастрального рефлюкса,
- при повторном попадании в кишечник в связи с энтерогепатической циркуляцией.

Нестероидные противовоспалительные средства нарушают защитный барьер слизистых оболочек. Это связано со снижением активности циклооксигеназы. В организме человека есть два фермента – ЦОГ-1 (физиологическая) и ЦОГ-2 (индуцируемая и существующая в очагах воспаления). Нестероидные препараты не селективны и угнетают обе ЦОГ. Нарушение синтеза простагландинов и образования фактора некроза опухоли приводит к снижению эффективности защитного барьера слизистых оболочек. Имеется прямая зависимость между дозой НПВС и тяжестью поражения ЖКТ, частотой осложнений. Суммарный риск поражения ЖКТ у принимающих НПВС приблизительно в 3 раза выше, чем у не принимающих. У пожилых, старше 65 лет, такой риск возрастает в 5 раз (Григорьев П.Я., 2000).

#### **Поражения слизистой ЖКТ после однократного приема 650 мг аспирина:**

- через 15 минут - геморагии
- через 45 минут - эрозии
- на 3-7 день лечения: у 6,7% - язва желудка, у 1,4% - язва двенадцатиперстной кишки.

#### **Клинические особенности поражений ЖКТ НПВС:**

- Малосимптомный характер,
- Слабая корреляция клинических и эндоскопических данных,
- Относительно большая частота желудочно-кишечных кровотечений,
- Резистентность к лечению (особенно при язвах более 1 см).

#### **Редкие этиологические факторы развития язвенной болезни**

- Гастроинфекция, синдром Золлингер-Эллисона
- Мастоцитоз
- Гиперпаратиреоз
- Кольцевидная поджелудочная железа
- Некоторые инфекции (вирус простого герпеса, тип I)



## **Классификация язвенной болезни (П.Я.Григорьев, 1986)**

В настоящее время нет общепринятой классификации ЯБ.

### **1. Общая характеристика ЯБ.**

- 1) ЯБ желудка
- 2) ЯБ 12-п. кишки
- 3) ЯБ неуточненной локализации
- 4) Пептическая гастродуоденальная язва после резекции желудка.

### **Клиническая форма**

- 1) Острая (впервые выявленная)
- 2) Хроническая

### **Течение**

- Латентное,
- Легкое или редко рецидивирующее,
- Средней тяжести или рецидивирующее (1-2 рецидива в год),
- Тяжелое (3 и более рецидивов в год),
- непрерывно рецидивирующее,
- с развитием осложнений.

### **Фаза**

обострения, неполной ремиссии, ремиссии

### **Морфологическая характеристика язвы**

#### **Размеры**

- а) небольшая (менее 0,5 см)
- б) средняя (0,5-1 см)
- в) крупная (1,1-1,3 см)
- г) гигантская (более 3 см)

### **Стадия развития:**

- активная
- рубцующаяся (стадия “красного” рубца),
- “белого” рубца,
- длительно нерубцующаяся

### **Локализация язвы**

- Желудок: кардия, субкардиальный отдел, тело желудка, антральный отдел, пилорический канал. Передняя стенка, задняя стенка, малая кривизна, большая кривизна.
- 12 п. кишка: луковица, постбульбарная часть.

### **Характеристика секреторной, моторной и эвакуаторной функции желудка**

#### **Осложнения**

- Кровотечение.
- Перфорация.
- Пенетрация.
- Стеноз: компенсированный, субкомпенсированный, декомпенсированный.
- Малигнизация

## Клиническая картина ЯБ

### Типичная картина ЯБ (характерная для ЯБ пилорического отдела и 12-п. кишки)

**1. Болевой синдром.** Ранняя боль при ЯБ - через 0,5-1 час после еды. Длится до 2 часов и постепенно снижается. Поздняя боль - через 1,5-2 часа после еды, голодная боль. Эти симптомы более характерны для язвенной болезни 12 перстной кишки. Весьма характерным признаком является купирование боли антацидными средствами, антихолинергическими средствами. Боль иррадирует в область спины, сердца, околопупочную область, левое плечо.

Кроме болевого синдрома, в типичной клинической картине ЯБ отмечают различные диспепсические явления.

**2. Изжога.** Может быть единственным симптомом или сочетаться с болью. Изжога частый симптом болезни, встречается у 30-80% больных. Изжога может чередоваться с болью, предшествовать ей в течение ряда лет или быть единственным симптомом болезни.

**3. Отрыжка** кислым, воздухом, пищей.

**4. Тошнота и рвота.** Наблюдается реже, чем боль и изжога. Приносит облегчение. Рвота обычно возникает на высоте боли, являясь своеобразной кульминацией болевого синдрома, и приносит облегчение. Нередко для устранения болевых ощущений больной сам искусственно вызывает рвоту.

**5. Запоры.** Наблюдаются примерно у 50% больных. Иногда единственный признак заболевания. Они усиливаются в периоды обострения болезни и бывают порой настолько упорными, что беспокоят больного даже больше, чем болевые ощущения.

**6. Повышенная саливация.**

**7. Повышение тонуса парасимпатической нервной системы** (цианоз кистей, влажность ладоней, усиление потоотделения, красный дермографизм, снижение артериального давления, брадикардия).

**8. Различная выраженность астеноневротического синдрома.**

Характерна цикличность течения заболевания с обострениями длительностью 6-8 недель и ремиссиями различной длительности. Обострения наблюдаются обычно весной и осенью.

#### Локальная симптоматика

- Язык обложен белесоватым налетом.
- Кожа живота может быть гиперемированной от грелок.
- Болезненность и напряжение мышц живота в эпигастрии.
- Положительный симптом Менделя (перкуссия в эпигастрии болезненна над желудком).
- Болевые точки в местах остистых отростков грудных и поясничных позвонков.

**Особенности язв верхнего отдела желудка (кардиальный и субкардиальный отдел)**

У больных с медиогастральными язвами болевой синдром отличается меньшей очерченностью, болевые ощущения могут иррадиировать в левую половину грудной клетки, поясничную область, правое и левое подреберье. У части больных медиагаст-

ральной формой ЯБ наблюдают снижение аппетита и похудание, что не характерно для пилородуоденальных язв.

#### **Болевой синдром:**

- слабая выраженность болевого синдрома;
- атипичная локализация;
- атипичная иррадиация боли.

При локализации язв в верхнем отделе желудка наблюдается слабая выраженность болевого синдрома, атипичная локализация и иррадиация боли. Чаще больные жалуются на ощущение жжения и давления под мечевидным отростком, за грудиной или слева от нее. Боль может иррадиировать в область сердца, в левое плечо, под левую лопатку и напоминать приступы стенокардии. Эта боль возникает через 20-30 мин после еды и снимается приемом щелочей. Однако это менее выражено, чем при язвах пилорического отдела.

#### **Язва пилорического отдела**

**Характеризуется:**

1. Приступообразной сильной болью продолжительностью 20-40 минут, повторяющейся в течение суток.
2. Постепенно нарастающей и медленно проходящей болью.
3. Умеренной болью различной продолжительности.

#### **Постбульбарная язва**

Клиническая картина похожа на язву луковицы 12п. кишки, однако характеризуется более упорным и длительным течением, частыми осложнениями, стенозированием и кровотечениями.

#### **Сочетание язвы желудка и 12п. кишки**

Характерно: упорное течение, длительный болевой синдром, отсутствие сезонности обострений. Изменяется классическая картина язвенной болезни (например, к поздним болям присоединяются ранние боли), значительно большая интенсивность болей при обострении.

В течение заболевания часто можно выделить два периода: типичной симптоматики и период изменения симптоматики в связи с возникновением язвы другой локализации.

#### **Особенности ЯБ у женщин молодого возраста**

Обычно отмечается легкое течение, мало выраженный болевой синдром.

#### **ЯБ у подростков**

Особенности - преобладание нейровегетативной симптоматики, астеноневротического синдрома.

#### **Особенности ЯБ у пожилых**

В развитии заболевания часто имеет значение нарушения кровотока в сосудах, питающих желудок и 12-перстную кишку. Характерно более тяжелое течение. Рецидивы чаще. Часто нарушение питания и похудания.

### **Диагностика язвенной болезни**

При объективном исследовании больных ЯБ следует обращать внимание на наличие послеоперационных рубцов передней брюшной стенки, на гиперпигментацию кожных покровов в эпигастрии, указывающую на частое применение грелок при выраженном болевом синдроме.

При гастродуоденальной язве нередко выявляют локальную болезненность, мышечную защиту и местное раздражение брюшины. Определение этих признаков вблизи мечевидного отростка указывает на кардиальное расположение язвы, в правой половине подложечной области - на язву 12 п.к., по средней линии выше и левее пупка - на язву малой кривизны тела желудка.

Установление шума плеска в проекции желудка при толчкообразном надавливании в эпигастриальной области спустя 7-8 ч после приема пищи (с-м Василенко) свидетельствует о нарушении эвакуации из желудка содержимого, или о резко выраженной желудочной секреции, что можно рассматривать как косвенный признак ЯБ.

Мезогастральные язвы требуют исключения новообразований. Достигается это путем многократных биопсий и динамическим наблюдением за язвенным дефектом.

Учитывая недостаточную специфичность клинической картины, диагноз ЯБ подтверждается с помощью:

1. Рентгенологического обследования.
2. Эндоскопических обследований.
3. Ультразвукового обследования.

### **Рентгенологическое обследование**

Основной синдром - "ниша". Косвенные признаки: рубцовая деформация, конвергенция складок, признаки гиперсекреции, нарушений эвакуации.

### **Эндоскопический метод**

Наиболее надежный в диагностике. Обнаруживают типичные изменения язвенного дефекта, позволяет диагностировать рефлюкс.

### **Лабораторное обследование**

Необходимо для диагностики осложнений:

Кровотечений, анемии, электролитных расстройств при рвоте (гипохлоремия), новообразований. Возможна и лабораторная диагностика хеликобактер.

### **Исследование желудочной секреции**

Полезно для оценки выраженности продукции соляной кислоты, при низкой продукции ее может стать вопрос о дифференциальной диагностике с новообразованиями и выбора метода лечения. Может быть использована лабораторная диагностика рефлюкса.

Диагностика инфекции НВ должна осуществляться методами, непосредственно выявляющими бактерию или продукты ее жизнедеятельности в организме больного. Данным требованиям удовлетворяют следующие методы диагностики:

- а) бактериологический - посев биоптата слизистой оболочки желудка на дифференциально-диагностическую среду;
- б) морфологический ("золотой стандарт" диагностики инфекции НВ) - окраска бактерий в гистологических препаратах слизистой оболочки желудка по Гимзе, толuidиновым синим, Вартину-Старри, Генте;

в) дыхательный - определение в выдыхаемом больным воздухе изотопов  $^{14}\text{C}$  или  $^{13}\text{C}$ , которые выделяются в результате расщепления в желудке больного меченой мочевины под действием уреазы бактерий НВ;

г) уреазный - определение уреазной активности в биоптате слизистой оболочки желудка путем помещения его в жидкую или гелеобразную среду, содержащую субстрат, буфер и индикатор;

д) полимеразная цепная реакция.

Наименее дорогим является уреазный тест.

#### **Диагностика эрадикации НВ**

- Диагностика проводится через 4-6 недель после окончания курса специфической терапии.
- Осуществляется как минимум двумя из указанных диагностических методов (морфологический, уреазный, бактериологический или др.).
- Исследуется не менее 2 биоптатов из тела желудка и 1-го из антрального отдела желудка.

#### **Дифференциальная диагностика**

Прежде всего, ЯБ необходимо дифференцировать с:

- 1) хроническим гастритом, опухолями желудка,
- 2) хроническим панкреатитом,
- 3) хроническим холециститом, холангитом
- 4) аппендицитом,
- 5) патологией мезентериальных сосудов,
- 6) заболеваниями толстого кишечника,
- 7) заболеваниями желчного пузыря,
- 8) грыжей диафрагмального отдела пищевода,
- 9) стенокардией,
- 10) инфарктом миокарда,
- 11) почечной коликой.

**При выявлении язвы желудка рационально проведение дифференциальной диагностики с:** гастриномой, синдромом Золлингера-Эллисона, мастоцитозом, гиперпаратиреозом, кольцевидной поджелудочной железой и некоторыми инфекциями (вирус простого герпеса, тип I). Следует учесть, что эти патологические состояния встречаются достаточно редко.

#### **Осложнения язвенной болезни**

##### **Кровотечения**

Наблюдаются у 10-15% больных ЯБ. Клинические проявления зависят от скорости и объема кровотечения. Потеря 10-15% массы крови не вызывает изменений нарушений гемодинамики. При частичной компенсации отмечается постуральная гипотензия, при этом артериальное давление в норме, пока больной лежит, но существенно снижается в вертикальном положении. При тяжелой кровопотере гипотензия отмечается и в горизонтальном положении. Тахикардия является одной из первых реакций на снижения объема циркулирующей крови, но сама по себе не является критерием тяжести состояния больного.

Легкая кровопотеря. Объем до 500 мл. В ряде случаев существенной клинической симптоматики нет. Состояние удовлетворительное. У части больных отмечается слабость, головокружение, умеренная тахикардия. НЬ более 100 г/л, Нт более 0,3.

Кровопотеря средней степени. Объем кровопотери 600-1500 мл. Клинически проявляются обмороками, слабостью, тахикардией, снижением АД. Состояние средней тяжести. Пульс до 100 в мин, умеренная гипотония, НВ снижен до 70 г/л, Нт - 0,25-0,30.

Тяжелая кровопотеря. Объем кровопотери более 1500 мл. Появляется симптоматика гиповолемического шока: снижение АД, слабость, нарушения периферического кровотока, почечная недостаточность (а в ряде случаев и печеночная). Состояние тяжелое. Отмечается снижение ОЦК на 30-40%, пульс - 100-150 в /мин, Нб до 50 г/л.

#### **Классификация кровопотери В. Стручкова и соавторов (1977)**

Общее состояние удовлетворительное; умеренная тахикардия, АД не изменено, гемоглобин выше 100 г/л, дефицит ОЦК - не более 5% от должного. 2. Общее состояние средней тяжести, вялость, головокружение, обморочное состояние, бледность кожных покровов, тахикардия, снижение АД - до 90 мм рт.ст., гемоглобин - 80 г/л, дефицит ОЦК - 15% от должного. 3. Общее состояние тяжелое, кожные покровы бледные, холодный липкий пот, больной зевает, сонлив, отмечается жажда, пульс частый, нитевидный, АД снижено - до 60 мм рт.ст., гемоглобин - 70 г/л, дефицит ОЦК - 30% от должного. 4. Общее состояние крайне тяжелое, граничит с агональным, длительное потери сознания, пульс АД не определяется, дефицит ОЦК - более 30% от должного.

#### **Определение объема кровопотери и тяжести состояния больного**

Шоковый индекс. В 1976 году Э.Альговер и Борри предложили формулу для расчета шокового индекса: соотношения ЧСС и систолического артериального давления. При отсутствии дефицита ОЦК шоковый индекс равен 0, 5. Повышение его до 1 соответствует дефициту ОЦК в 30%, а до 1 - 5 - 50%.

#### **Определение возможных причин кровотечений**

Характер кровотечения	Возможная причина
Работа неизменной кровью со сгустками	Разрыв варикозных вен пищевода, носильное кровотечения из язвы желудка, синдрома Мэллори Вейса, кровотечения из опухоли
Рвота кофейной гущей	Кровотечение из язвы желудка, или 12 п.к., или др. причины желудочного кровотечения
Дегтеобразный стул	Источник кровотечения вероятнее всего в пищеводе, желудке или 12 п.к. Источник кровотечения может исходить из тонкой кишки
Темно-красная кровь равномерно перемешанная с калом	Источник кровотечения вероятнее всего находится в слепой или восходящей толстой кишке.
Прожилки или сгустки алой крови в каловом обычном цвета	Источник кровотечения в нисходящей или сигмовидной кишке.
Алая кровь в виде капель в конце дефекации	Геморроидальное кровотечение, кровотечения из анальной трещины

Кровотечения из верхних отделов отмечается около 85% кровотечений из желудочно-кишечного тракта. Основная масса этих кровотечений - пожилые пациенты, принимающие нестероидные противовоспалительные средства, по поводу патологии суставов, или ишемической болезни сердца.

### **Основные причины:**

1. Разрыв варикозных вен пищевода. Основные причины является портальная гипертензия, возникающая вследствие, как внутripеченочной, так и внепеченочной блокады. Диагностика проводится с помощью фиброзофагоскопии.

2. Разрыв слизистой кардиального отдела желудка (синдром Мэллори Вейса). Обычно наблюдается при сильной рвоте. Проявляется наличием свежей крови при повторной рвоте. Точный диагноз устанавливается по данным фиброгастродуоденоскопии.

3. Эрозивный эзофагит. Часто развивается при гастроэзофагиальном рефлюксе, при грыже пищеводного отверстия диафрагмы.

4. Дуоденальная желудочная или маргинальные (после резекции желудка) язвы. Является причиной кровотечения у 45% больных. Особенно опасны язвы луковицы 12 п.к. так как может развиться эрозия ветвей проходящей в этой зоне крупной желудочной дуоденальной артерии.

### **Эндоскопическая классификация язвенных кровотечений по Форресту.**

1. Продолжающиеся кровотечения. К нему относятся: а) профузная (струйная); в) подтекание крови.

2. Состоявшееся кровотечение: а) высокий риск рецидива (виден тромбированный сосуд); в) низкий риск рецидива (наличие гематина на дефекте).

3. Клинические признаки состоявшегося кровотечения (мелена) при отсутствии эндоскопических признаков кровотечений из обнаруженного источника.

### **Перфорация язвы**

Отмечается у 5-20% больных ЯБ. Характеризуется появлением сильной («кинжальной») боли в эпигастрии, напряжением мышц брюшной стенки, исчезновением печеночной тупости, наличием симптомов раздражения брюшины. Рентгенологически определяется газ в брюшной полости.

Атипичное течение перфорации отмечается при астенизации, снижении реактивности. Характерна умеренная болезненность, малое напряжение мышц, слабая выраженность симптома Щеткина-Блюмберга.

### **Прикрытая перфорация язвы**

В этом случае после острого болевого синдрома боль и напряжение мышц брюшной стенки постепенно уменьшаются. В последующем может сформироваться межпечевой абсцесс.

### **Перивисцерит**

Осложнение, при котором воспалительный процесс вокруг язвы приводит к раздражению брюшины. Возникает локальная болезненность при поворотах и наклонах туловища. Боль локализуется над проекцией язвы или в зоне иррадиации. Больные плохо переносят тряскую езду.

### **Лечение больного язвенной болезнью**

#### **Общий режим**

Обязательной госпитализации подлежат больные с осложненным, в том числе при наличии осложнений в анамнезе, в период обострения при часто рецидивирующим те-

чением болезни; впервые выявленной язве желудка, при язве, протекающей с выраженным болевым синдромом, язве крупных размеров (более 1 см), глубокой язве; с гастродуоденальными язвами, развившимися у ослабленных больных или на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний; при невозможности организовать лечение больного и контроль за заживлением язвы в поликлинических условиях, подозрении на малигнизацию. Необходима госпитализация больных с медногастральными язвами, людей старше 50 лет, социально неустroенных людей.

В период обострения необходим физический и психический покой, нестрогий постельный режим на 10-14 дней.

### **Лечебное питание**

В настоящее время отношение к диете существенно изменилось. Это обусловлено появлением высокоэффективных препаратов, быстро прекращающих клиническую симптоматику. Диета не должна быть щадящей в ущерб ее полноценности. Barahan K. (1978) сделал заключение, что "больной ЯБ может есть все, кроме того, что вредит ему по личному опыту".

#### **Диета должна:**

1. не возбуждать желудочную секрецию
2. не разрушать слизистую оболочку
3. связывать соляную кислоту
4. индивидуально хорошо переноситься.

При обострении назначают стол 1А., затем 1В и 2.

### **Фармакотерапия ЯБ**

#### **Основные направления лечения больных язвенной болезнью:**

Эрадикация НВ

Подавление секреции соляной кислоты

Усиление местной резистентности слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки.

#### **Средства, подавляющие *Helicobacter Pyloridis***

В настоящее время эрадикация НВ обязательна, если имеется (рекомендации Европейской группы по изучению НВ):

- Пептическая язва (активная и неактивная)
- Кровоточащая язва
- MALT-лимфома низкой степени злокачественности
- Гастрит с тяжелыми изменениями
- После резекции по поводу рака желудка.

Метронидазол (трихопол и другие препараты этой группы) и тинидазол, повреждая ДНК бактерий, ингибируют их репликацию. Они являются базисными препаратами трех- и четырехкомпонентных схем лечения. Однако в литературе имеются сообщения о развитии резистентных форм НВ к метронидазолу. Это бывает в случаях использования этого препарата в виде монотерапии или в низких дозах. Метронидазол назначают по 0,25 г 4 раза или 0,4-0,5 г 2 раза в день, а тинидазол - по 0,5 г 2 раза в день. Оба препарата принимают в конце еды в течение 8-10 дней.



Кларитромицин оказывает бактериостатическое действие в отношении НВ, подавляя синтез белка в рибосомах бактерий. Препарат назначают по 0,5 г 2-3 раза в день в конце приема пищи в течение 8-10 дней.

Амоксициллин, нарушая синтез гликопротеинов в стенке бактерий, обладает бактерицидным эффектом в отношении НВ. Препарат назначают по 0,5 г 4 раза в день или по 1 г 2 раза в день в конце приема пищи в течение 7-14 дней в зависимости от комбинации препаратов.

Тетрациклин подавляет синтез белка бактерий и таким образом оказывает бактерицидное действие. Назначают по 0,5 г 4 раза или по 1 г 2 раза в день во время еды, курс 10-12 дней.

Коллоидный субстрат висмута (де-нол). Обладает антацидным, обволакивающим действием. Назначают по 120 мг 4 раза в день за 30 минут до еды или через 2 часа после приема пищи в течение 7-14 дней. Включение де-нола в комплексную антихеликобактерную терапию при лечении язвенной болезни оправдано по многим причинам: во-первых, действует непосредственно на НВ - нарушает целостность мембраны и цитоплазмы бактерий; во-вторых, с протеинсодержащими выделениями в зоне изъязвлений образует нерастворимый защитный слой, что защищает слизистую оболочку и, в-третьих, стимулирует физиологическую регенерацию поврежденных участков слизистой оболочки. Препарат комбинируют с: оксациллином, трихополом, фуразолидоном, офлоксацином, цефалексином.

**В настоящее время применяют комбинированные схемы терапии. Связано это с тем, что применение одного-двух препаратов часто приводит к образованию устойчивых штаммов хеликобактерий.**

#### **7-дневные схемы тройной терапии:**

Трехкомпонентные схемы приводят к эрадикации НВ на 86 %.

##### **1-й вариант:**

- Блокатор  $H^+/K^+$ -АТФ-азы омепразол 20 мг 2 раза в сутки (или пантопризол 40 мг 2 раза в сутки или лансопризол 30 мг 2 раза в сутки)
- Метронидазол 400 мг 2 раза в сутки (или тринитразол 500 мг 2 раза в сутки)
- Кларитромицин 250 мг 2 раза в сутки.

##### **2-й вариант:**

- Блокатор  $H^+/K^+$ -АТФ-азы.
- Амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки.
- Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки.

##### **3-й вариант:**

- Препарат с висмутом 120 мг 4 раза в сутки (коллоидный висмут, висмута галлат, висмута субсалицилат).
- Тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки.
- Метронидазол 250 мг 4 раза в сутки (тринитразол 500 мг 2 раза в сутки).

**Однонедельная четырехкомпонентная терапия включает:**

1. Омепразол (20 мг 2 раза в день) или пантопризол (40 мг 2 раза в день), или лансопризол (30 мг 2 раза в день) в сочетании с де-нолом или вентрисолом (120 мг 4 раза в день), кларитромицин (500 мг 2 раза в день) и метронидазол (250 мг 4 раза в день).

2. Вместо омепразола можно использовать ранитидин (150-300 мг 2 раза в день) или фамотидин (20-40 мг 2 раза в день), а вместо метронидазола применить тинидазол (500 мг 2 раза в день).

После окончания курса антихеликобактерной терапии больному назначают один из антисекреторных препаратов (ранитидин, фамотидин, омепразол, пилорид) в полной дозе, а также по показаниям и другие лекарственные средства и методы лечения.

При применении выше проведенных схем лечения у подавляющего большинства больных симптомы болезни купируются к 3-5 дню. Частота рубцевания язв к окончанию четырехнедельного курса терапии составляет 94-98 % при дуоденальной и 80-92 % - при желудочной локализации.

Согласно «Рекомендациям по диагностике и лечению НВ у взрослых при язвенной болезни желудка и 12 перстной кишки» (1997) Российской группы по изучению НВ допускается применение схем с использованием в качестве антисекреторного препарата блокатора  $H_2$ -гистаминовых рецепторов.

**1. Схема:**

ранитидин 300 мг/день или фамотидин 40 мг/день + амоксицилин 2000 мг/день  
+ метронидазол (тинидазол) 1000 мг/день 7-14 дней

**2. Схема:**

ранитидин-висмут-цитрат (пилорид) 400 мг 2 раза в день  
+ тетрациклин 250 мг 4 раза или 500 мг 2 раза) в день  
+ метронидазол 250 мг 4 раза в день 14 дней

**3. Схема:**

ранитидин-висмут-цитрат (пилорид) 400 мг 2 раза в день  
+ кларитромицин 500 мг 2 раза в день 14 дней

**4. Схема:**

ранитидин-висмут-цитрат (пилорид) 400 мг 2 раза в день  
+ кларитромицин 250 мг 2 раза в день  
+ метронидазол 500 мг 2 раза.

Если через 4-6 недель нет эффекта, антибиотик заменяют и повторяют схему терапии. В этих случаях имеются устойчивые штаммы.

## **II. Средства, подавляющие продукцию соляной кислоты и пепсина**

### **Неселективные М-холинолитики**

Блокируют  $M_1$ - и  $M_2$ -холинорецепторы. В результате снижается секреция соляной кислоты, уменьшается моторная функция желудка.

Атропин 0,1% раствор, по 5-10 капель 3 раза.

Метацин 0,1% - 1мл в ампулах, п/к 1-3 раза в день, табл. 0,002 г. по 1 т 3 раза в день

Платифилин 0,2 % раствор в амп. по 1 мл. 2-3- раза в день п/к.  
Экстракт беладонны 0,015 г 3 раза в день.

В настоящее время препараты этой группы утратили свое значение при лечении больных язвенной болезнью. Связано это с частым развитием побочных эффектов. Они могут назначаться только при специальных показаниях: купирование болевого синдрома, подготовка перед операцией или диагностическим обследованием.

**Побочные эффекты при приеме этих средств выражены достаточно отчетливо:**

- сухость во рту,
- нарушения аккомодации,
- повышение внутриглазного давления
- тахикардия,
- задержка моченспускания,
- атонические запоры,
- нейropsychические нарушения: возбуждение, галлюцинации, головокружения.

**Противопоказаны при:**

- аденоме предстательной железы,
- глаукоме,
- запорах,
- гипотонической дискинезии желчных путей.

#### **Селективные $M_1$ холинолитики**

Более широко применяются селективные  $M_1$ -холинолитики. Они вызывают меньше побочных эффектов.

**Пирензепин (гастроцепин)** т. 0,025 и 0,05 г., ампулы 2 мл. (10 мг сухого вещества). Назначают по 50 мг 2 раза в сутки в основном в комбинации с антацидами. Внутривенное введение применяется при обострении, рвоте. Побочные эффекты чаще отмечаются у пожилых. Основным показанием является легкое течение язвенной болезни.

#### **Блокаторы $H_2$ -гистаминовых рецепторов**

В конце 70-х годов эти препараты сделали революцию в лечении больных ЯБ. Впервые лечение больных ЯБ стало простым и эффективным, позволило отказаться от длительного стационарного лечения, соблюдения утомительной диеты, резко сократить число операций.

**Механизм действия:**

1. Блокада париетальных клеток главных желез желудка.
2. Снижение продукции соляной кислоты, стимулированной гастрином, гистамином, пентагастрином и пищей.
3. Повышение продукции защитной слизи.

Стимуляция образования соляной кислоты осуществляется непосредственно через  $H_2$  рецепторы париетальных клеток желудка. Поэтому применение этой группы препа-

ратов является важным методом лечения. В настоящее время показано, что эта группа препаратов является одной из наиболее эффективных при лечении ЯБ.

#### 1-е поколение

Циметидин (гистодил, беломет, тагамет) т. 0,2 г., ампулы с 2 мл 10% раствора. При обострениях назначают 200 мг 3 раза в день после еды и 400 мг перед сном. Возможно в/м по 200 мг каждые 4 - 6 часов.

Нейтронорм-ретард - циметидин пролонгированного действия. Выпуск - т. по 0,35 г. Применяют 2 раза в день.

#### 2-е поколение

Ранитидин (ранисан, зантак, ранигастр). Выпуск в т. по 0,15 г. Применяют по 1 табл. 2 раза в день. Препарат в 4-5 раз эффективнее циметидина. Обладает меньшими побочными эффектами.

#### 3-е поколение

Фамотидин (ульфамид, пепсид) т. по 20 и 40 мг, ампулы по 20 мг. Примерно в 30 раз более эффективен чем циметидин.

#### 4-е поколение

Низатидин, т. 0,15. Назначают по 0,5 2 раза в день

### Блокаторы $H_2$ -гистаминовых рецепторов

Поколение	Препарат	Некоторые патентованные названия	Суточная доза
I	Циметидин	Гистодил, тагомет	800 мг
II	Ранитидин	Гикар, зантак, раниберл, ранисан, рантаг, рантак	300 мг
III	Фамотидин	Квамател, ульльфамид, фамоцид, фамтаг	40 мг
IV	Низатидин	Аксид	300 мг
V	Роксатидин		150 мг

Препараты назначаются 1-2 раза в сутки. 1 раз – на ночь. Длительность лечения определяется сроками рубцевания язв. Обычно 6-8 недель.

#### Побочные эффекты

- головная боль, сонливость,
- гепатит,
- цитопения,
- снижение артериального давления, нарушения ритма сердца, изменения ЭКГ.

#### Блокаторы $H^+/K^+$ -АТФазы (блокаторы протонной помпы)

В связи с блокадой этого фермента значительно нарушается синтез соляной кислоты. Снижение продукции соляной кислоты выражено больше, чем у  $H_2$  блокаторов и М-холинолитиков.

Омепразол (лосек, тимопразол, омез) табл. по 0,02 г. Назначают по 1-2 табл. 2 раза в день или 2 табл. утром.

### Блокаторы протонной помпы

Препарат	Некоторые патентованные названия	Суточная доза	Суточная доза при эрадикации НВ
Омепразол	Зероцид, лосек, омез	20 мг 1 раз в сутки	20 мг 2 раза в сутки
Пантопразол	Контролок	40 мг 1 раз в сутки	40 мг 2 раза в сутки
Лансопразол	Превасид	30 мг 1 раз в сутки	30 мг 2 раза в сутки
Рабепразол		20 мг	

Заживление язвенного дефекта у 80 % через 2 недели и почти у 100 % - после 4-х недель. Продолжительность лечения обычно 2-4 недели.

#### Побочные эффекты:

Тошнота, диарея, метеоризм, головная боль, головокружение, слабость.

Препараты этой группы применяют и для противорецидивного лечения. Обычно в половинной дозе.

#### *Антагонисты гастриновых рецепторов*

Гастрин является мощным стимулятором секреции соляной кислоты. Снижение его продукции сопровождается значительным уменьшением кислотности желудочного сока.

Проглумид (милид) табл. по 0,2 и 0,4 г, применяют 2-3 табл. через 6 часов. По эффективности близок к  $H_2$  блокаторам.

#### Антацидные средства

Нейтрализуют или связывают соляную кислоту. Быстро снижают pH в желудочном содержимом. В результате достаточно быстро купируется болевой синдром. Редко используются в качестве монотерапии. Хотя их эффект сопоставим с  $H_2$ -блокаторами.

#### Всасывающиеся антацидные средства

Действие быстрое, но кратковременное. Основное неблагоприятное действие - изменение КЩР и феномен рикошета - в последующем повышение продукции соляной кислоты. Это обусловлено раздражением в связи с образованием углекислого газа и повышением продукции гастрина.

Натрия гидрокарбонат 0,5 - 1 г.

Магния оксид (жженая магнезия) 0,5 - 1 г.

Магния карбонат основной

Кальция карбонат (мел)

## Невсасывающиеся антацидные средства

Действуют медленно, но не меняют КЩР.

- **Алюминия гидроксид.** Выпускается в виде порошка. Применяют 0,5 г 1 г до и после еды.
- **Альмагель.** 1 флакон по 170 г. Каждые 5 мл препарата содержат геля алюминия гидроокиси и 0,1 г магния окиси с добавлением Д-сорбита. Применяют по 5 г.
- **Альмагель А.** Каждые 5 мл препарата содержат геля алюминия гидроокиси и 0,1 г магния окиси с добавлением Д-сорбита. Кроме этого - 0,1 г анестезина. Применяют по 5 г.
- **Альфогель.** Гель алюминия фосфата 1-2 пакета по 16 г 3 раза в день.
- **Фосфалюгель.** Препарат содержит алюминия фосфат, агар-агар и пектин. Выпускается в пакетах по 16 г.

Комбинированные средства:

**Гастал.** Таблетки, содержащие алюминия гидроксида-магния карбонат, магния гидроксид.

**Маалокс** (маалоксан). Выпуск в суспензии, в пакетах по 10 л 15 мл, фл. по 100 мл. Содержит алюминия гидроксид, магния гидроксид, сорбит и маннит.

## Неблагоприятные эффекты солей алюминия

• Связаны с образованием нерастворимых солей фосфатов в кишечнике и снижением поступления их в организм. Клинически гипофосфатемия проявляется: слабостью, недомоганием, нефропатией и остеопорозом (последние два признака бывают крайне редко).

• Возможно поражение костной системы и парашитовидных желез, снижение синтеза витамина Д<sub>3</sub>.

Для предотвращения этих побочных эффектов не следует пользоваться препаратами длительно.

## Адсорбирующие антацидные средства

**Висмута нитрат** основной т. 0,25 г и 0,5 г.

**Викалин:** висмута нитрат основной 0,3 г.

магния карбонат основной - 0,4

натрия гидрокарбонат - 0,2 г.

Корневище аира - 0,025 г.

Кора крушины - 0,025 г.

Рутин - 0,005 г.

Келлин - 0,005 г.

**Викаир** – те же компоненты, но без рутина и келлина.

**Ротер** – препарат близок викайру.

**Де-нол** - коллоидный раствор висмута субцитрата.

**Средства, повышающие резистентность слизистой оболочки к действию соляной кислоты и пепсина**

## Препараты коллоидного висмута

- висмута субцитрат (де-нол)
- висмута субсалицилат

- висмута галлат
- основной смешанный цитрат третичного калия и висмута III (вентрисол)

При попадании в кислую среду желудка, препараты образуют на поверхности язвы защитную пленку, которая создает преграду для воздействия кислоты и пепсина, что облегчает заживление язвенного дефекта.

Если препараты применяются с протективной целью, их назначают курсом 1 таблетки 4 раза в день за 30 минут до еды или по 2 табл. 2 раза в день (утром и вечером) продолжительностью до 8 недель. В пределах такого курса препараты висмута токсичность не обнаруживают, при длительном приеме возможна энцефалопатия и обратимая почечная недостаточность.

### **Сукральфат (вентер)**

Механизм действия сукральфата не ясен, предполагается его взаимодействие с детритом в кратере язвы и образование защитной пленки, препятствующей пептическому воздействию. Для проявления действия сукральфата необходимо присутствие кислоты, поэтому комбинация его с антисекреторными средствами считается нерациональной. Назначается курсами по 1,0 4 раза в сутки – 4-6 недель. Побочные эффекты редки – запоры, тошнота, головная боль.

### **Простагландины**

Простагландины оказывают выраженный цитопротекторный эффект.

### **Эффекты простагландинов**

#### *Презиттелиальные*

- Стимуляция секреции бикарбонатов
- Стимуляция секреции слизи
- Предупреждение разрывов слизистого барьера

#### *Эпителлиальные*

- Ускорение клеточной пролиферации
- Стимуляция процессов клеточного транспорта ионов
- Стимуляция продукции цАМФ
- Стимуляция образования поверхностноактивных фосфолипидов
- Поддержка сульфгидрильных компонентов слизистых
- Стабилизация клеточных лизосом
- Стабилизация клеточных мембран

#### *Постэпителлиальные*

- Улучшение кровотока в СОЖ

Мисопростол (сайтотек). Синтетический аналог PgE<sub>2</sub>, т. 0,2 и 0,4 мг. Препарат повышает выработку бикарбоната, слизи в желудке, нормализует микроциркуляцию. Оказывает и др. трофические эффекты. Назначают по 0,2 мг 4 раза в день сразу после еды.

Энпростил. Синтетический аналог PgE<sub>2</sub>. Капсулы по 0,3 мг 3 раза в день. Побочные эффекты: диарея, тошнота, нарушения менструального цикла.

### **Прочие препараты, улучшающие репарацию СОЖ**

Натрия карбеноксолон. Экстракт солодкового (лакричного) корня. Стимулирует секрецию слизи. Применяют в табл. (0,05; 0,1, капсулы 0,15) по 0,1 3 раза в день.

Дуогастрон - натрия карбеноксолон в капсулах, растворимых только в кишечнике. Применяют для лечения язв 12 п. кишки.

Солкосерил - экстракт крови крупного рогатого скота. Вводится в/м по 2 мл раза в день.

Этаден - воздействует на метаболизм нуклеиновых кислот, стимулирует репаративные процессы. Вводится в/м по 0,1 г. (10 мг) 1 раз в день. Выпускается в ампулах по 5 мл 1% раствора.

Натрия оксиферрискорбон. Выпускается в ампулах по 30 мг сухого вещества. Содержит железистую соль гулоновой и аллоксеновой кислот. Стимулирует репаративные процессы в желудке. Вводится в/м по 30-60 мг.

Анаболические гормоны: ретаболил, неробол, феноболлин и др.

Хорошим репаративным эффектом обладает и масло облепихи.

### **Нормализация моторики желудка при ЯБ**

Препараты этой группы обеспечивают нормализацию тонуса желудочно-кишечного тракта. При исходно повышенном тонусе происходит снижение тонуса, а при повышении – его снижение.

### **Неселективные блокаторы дофаминовых рецепторов**

Метоклопрамид (церукал). Назначают внутрь по 5-10 мг 4 раза в день в/м 10 мг 2 раза в день. Препарат снижает тошноту, икоту, обладает противорвотным эффектом.

### **Селективные блокаторы дофаминовых рецепторов**

Домперидон (мотилиум) - антагонист дофамина, блокирует центральные дофаминовые рецепторы, восстанавливает нормальную двигательную активность верхнего отдела ЖКТ. Устраняет ингибирующее влияние дофамина на моторную функцию ЖКТ. Ускоряет опорожнение желудка, применяется для коррекции дуоденогастрального рефлюкса. Выпускается в таблетках по 0,01. Назначают 3 раза в день в течение 3-4 недель по 10 мг.

Цисаприд (Cisaprid, координакс). Прокинетик 3-го поколения. Назначают по 5-40 мг 3-4 раза в сутки за 15 минут до еды. Усиливает перистальтику пищевода, повышает тонус сфинктеров пищевода, повышает тонус пилорического сфинктера, координирует перистальтику желудка и 12 перстной кишки. Значительно эффективнее церукала. Практически не вызывает экстрапирамидных расстройств и не повышает уровень пролактина в плазме.

Сульпирид (эглонил). Центральный холинолитик, нейролептик. Тормозит рвотный рефлекс, снижает активность вагуса, секрецию соляной кислоты. Может вызывать экстрапирамидные расстройства.

Спазмолитики (но-шпа, папаверин, галидор и др.). Препараты снижают тонус гладкой мускулатуры, в связи с чем снижается тонус и пилорического отдела желудка.

### **Противорецидивное лечение:**

Завершение курса терапии обострения язвенной болезни должно завершиться противорецидивным лечением:

**H<sub>2</sub>-блокаторы** назначаются на ночь в половинной дозе на 1 и более мес. Препараты этой группы являются основными в профилактическом лечении. Рецидивы снижаются на 60-90 %.



### **Местное лечение язв**

Показания к местному лечению устанавливают при контрольном эндоскопическом исследовании и наличии гистологического подтверждения доброкачественности язвы.

Предложен ряд методик местной терапии, основанных на:

- механической очистке и отмывке язв от фибрина и некротических масс,
- удалении фибринозной ткани с помощью биопсийных щипцов или электрокоагуляции,
- введении в края язвы различных медикаментозных средств (новокаин, оксиферрискорбон, солкосерил и др.), концентрата лейкоцитов,
- аппликации язвы медицинскими клеями.
- Также применяют низкоэнергетическое лазерное излучение для воздействия на язву.

Главный недостаток местного лечения язв - необходимость проведения частых эндоскопических процедур (2-3 раза в неделю), повышающих риск осложнений.

### **Основные показания:**

- отсутствие эффекта от проводимой терапии;
- недостаточная эффективность противоязвенной медикаментозной терапии и остановка заживления на определенном этапе эпителизации язвы;
- отрицательная динамика заживления в процессе лечения.

### **Хирургическое лечение больных язвенной болезнью**

#### **I. Абсолютные показания**

1. Перфорация язвы.
2. Профузное желудочно-кишечное кровотечение.
3. Стеноз и рубцовые деформации желудка, сопровождающиеся нарушениями эвакуаторной функции желудка.
4. Малигнизация язвы желудка.

#### **II. Относительные показания**

1. Безуспешность медикаментозного лечения.
2. Неоднократные кровотечения в анамнезе.
3. Каллезные длительно не рубцующиеся язвы.
4. Плюхо поддающиеся консервативному лечению пенетрирующие язвы.
5. Рецидивы язвенной болезни после ушивания перфоративной язвы.

### **Типы хирургических операций**

1. Резекция желудка.
2. Ваготомия (в последние годы выполняется крайне редко).

### **Физиотерапевтическое лечение**

Проводится в период после стойкого купирования обострения заболевания.

Применяют: грелки, парафиновые и озокеритовые аппликации, ДМВ, магнитотерапию, гидротерапию в виде душей, хвойных, кислородных и жемчужных ванн, элек-

тросон и центральную электроаналгезию, гипербарическую оксигенацию, психотерапию, иглорефлексотерапию, массаж, ЛФК, лечебную гимнастику, грязи, минеральные воды и др.

### **Санаторно-курортное лечение**

Основные курорты для лечения болезней органов пищеварения питьевыми минеральными водами и лечебной грязью: Арзни, Арчман (грязь), Аршан, Березовские Минеральные Воды, Биштонас, Бобруйск, Боржоми, Горячий Ключ, Дарасун, Джермук, Дорохово, Друскининкай, Ессентуки, Железноводск, Ижевские Минеральные Воды, Карачи, Кемери, Красноусольск, Криница, Липецк, Миргород, Медвежье Озеро, Моршин, Нальчик, Нарочь, Одесса, Поляна, Пярну, Пятигорск, Рай-Еленовка, Трускавец, Усть-Качка, Феодосия, Сериеводск-Кавказский, Сестрорецк, Хилово, Юмала.

### **Прогноз**

Прогноз при неосложненной язвенной болезни благоприятный. При эрадикации хеликобактер рецидивы отмечаются у 6-7 % больных в течение первого года.

Прогноз менее благоприятный при длительном течении заболеваний и развитии осложнений.

### **Классификация язвенной болезни в МКБ-10**

R	K25	Язва желудка
R	K26	Язва двенадцатиперстной кишки
R	K27	Пептическая язва неуточненной локализации

## ХРОНИЧЕСКИЕ ГЕПАТИТЫ

**Хронический гепатит (ХГП)** – самостоятельные заболевания с диффузным воспалительным процессом, продолжающимся более 6 месяцев.

Хронический гепатит - не одно заболевание, а скорее клинико-морфологический синдром, вызываемый различными причинами и характеризующийся некрозом гепатоцитов и воспалением различной степени (Горбаков В.В., 2000).

### Распространенность

Исчерпывающих данных по эпидемиологии ХГП пока нет. Этими заболеваниями в США страдают около 1 млн. человек. Частота заболевания ХАГ в Швеции составляет 1,6 на 100 000 населения в год.

По оценке экспертов ВОЗ, в разных странах мира общая численность больных хроническим гепатитом В превышает миллиард.

В настоящее время на земном шаре отмечается более 500 млн. носителей вируса гепатита В и С. У значительной части из них возможно развитие хронических заболеваний печени.

Почти у 20% больных и у 8% мед. персонала госпиталей инфицированы вирусом гепатита В и С. По данным S.Hodges и соавт. (1982) в Англии частота развития ХАГ составила 3:100 000 в год. Средний возраст заболевших - 56 лет.

Ежегодно в мире от заболеваний, связанных с HBV-инфекцией умирает более 1 млн. человек (W.M.N., 1997).

### Этиология хронических гепатитов

**1. Вирусные гепатиты.** Основными, вызывающими хронические гепатиты, являются вирусы В, С и Д и G.

По данным Специализированной клиники вирусных гепатитов при НИИ гриппа РАМН выявлено:

Гепатит В	19,9 %	
Гепатит С	21,5 %	
Гепатит В и С	22,5 %	
Гепатит В и Д	2,9 %	
Гепатит В + CMV	1,2 %	
Гепатит В + С + CMV	1,0 %	
Суперинфекция при хронических гепатитах (А, В, С, Д)	28,9 %	
Неверифицированный хронический вирусный гепатит	1,4 %	
CMV	0,5 %	

В последние годы обнаружены вирусные гепатиты микст, вызываемые двумя, тремя гепатотропными вирусами. Применение полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволили значительно расширить возможности верификации вирусной этиологии гепатитов.

Применение новых молекулярно-биологических методов исследования позволило выделить мутантные штаммы вируса гепатита В, множество субтипов вируса С. Именно с этим связывают затруднения в подтверждении вирусной этиологии ряда гепатитов.

Существуют довольно много вирусов, поражающих печень. К таким вирусам относятся: цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна-Барра (Epstein-

Варт) и многие флавивирuses, переносимые членистоногими (например, вирус, вызывающий лихорадку денге и желтую лихорадку). До 10% вирусных поражений печени у детей в возрасте до 1 года могут быть связаны с цитомегаловирусом.

**2. Гепатиты с неясной этиологией** (по классификации это неопределенный вирусный гепатит и криптогенный хронический гепатит).

### **3. Лекарственные ХГП**

Вызываются допегитом, тубазидом, ПАСКом, нитрофуранами, рифампицином, фторотаном, метотрексатом, цитостатическими препаратами, пелентаном и др.

Менее тяжелые гепатиты вызывают левомицетин, тетрациклин, гентамицин, цеппорин, хинидин, этакриновая кислота, индометацин, бутатион и др.

### **4. Хронический аутоиммунный гепатит.**

Этиология его не ясна. Однако у части больных с вирусным гепатитом отмечают-ся выраженные аутоиммунные реакции (т.е. этот вариант, по крайней мере, частично вирусной этиологии).

### **Морфологические изменения при ХГП**

Хронический гепатит рассматривается как диффузное, воспалительно-дистрофическое поражение печени. Характерны выраженные в различной степени дистрофия и некроз гепатоцитов, междольковая и внутридольковая воспалительно-клеточная инфильтрация и фиброз.

- Ступенчатые некрозы захватывают небольшую зону, прилегающую к портальным трактам.
- Мостовидные некрозы простираются от одного портального тракта до другого или от портального тракта до центральной вены.
- Мультилобулярные некрозы захватывают дольку или группу долек.
- Кроме этого отмечаются лимфоцитарные инфильтраты в портальных трактах, перипортальных пространствах и в дольке. Пограничная пластинка не нарушена.

### **Морфологические критерии степени активности ХГП**

- Минимальная – ступенчатые некрозы ограничиваются перипортальной зоной, поражается часть портальных трактов.
- Умеренная – те же ступенчатые некрозы, но поражается почти каждый портальный тракт.
- Выраженная – ступенчатые и мостовидные некрозы.

### **Патогенез**

Хронические гепатиты вызываются преимущественно вирусами с парентеральными путями поступления в организм. В последующем происходит внедрение их в печеночную клетку, репликация его в печеночной клетке и поступление в еще непораженные гепатоциты.

Под репликацией вируса гепатита В подразумевают его размножение. Лабораторные маркеры репликации вируса гепатита:

- 1) anti-HBc IgM - антитела к ядерному антигену вируса гепатита В;
- 2) HBe Ag - "е" ядерный антиген вируса гепатита В;
- 3) ДНК - полимераза;

4) ДНК вируса гепатита В (определяется с помощью полимеразной цепной реакции, служит самым надежным критерием репликации).

Разграничивают 2 варианта - с высокой и низкой репликативной активностью вируса.

Сохранение циркуляции НВ Ag в крови спустя 6 мес. и более - ХГПВ с высокой репликативной активностью.

Отсутствие НВAg - с низкой репликативной активностью.

#### **Хронизация течения вирусного гепатита**

Несмотря на значительные достижения в области патобиологии хронического гепатита, точное определение понятия "хронизация" гепатита отсутствует.

Хронизация вирусных заболеваний происходит главным образом при гепатитах В, С и D, для которых характерны парентеральный путь инфицирования (гепатиты F и G пока еще изучены недостаточно).

Гепатит В хронизируется в 10% случаев. Чем в более молодом возрасте происходит инфицирование вирусом гепатита В, тем вероятнее формирование хронического гепатита.

Гепатит С хронизируется в 80% случаев. В 15-20% случаев у больных происходит постепенное (в течение 5-20 лет) прогрессирование в цирроз а у части из них в рак печени.

При ко-инфекции гепатита D вероятность развития хронического гепатита составляет 10%, в случае суперинфекции вероятность 70%.

**В патогенезе перехода патологического процесса в хроническое течение существенное значение имеют:**

- характер иммунопатологической реакции организма на персистирование вируса;
- и включение в патогенез заболевания иммунных процессов и механизмов аутоагрессии.

Развитие аутоиммунного варианта активного хронического гепатита может быть связано с врожденной или приобретенной недостаточностью Т-лимфоцитов. В свете современных данных о характере клеточных реакций у больных хроническим гепатитом, развивающихся по типу гиперчувствительности замедленного типа, возможно существование прямой связи между вирусной и аутоиммунной теорией патогенеза хронических заболеваний печени.

#### **Механизмы хронизации течения вирусного гепатита**

Непосредственное цитопатическое действие персистирующего в тканях вируса гепатита "В" в настоящее время подвергается сомнению. В результате активной репликации вируса гепатита В (HBV) появляются вирусные антигены или вирус индуцированные неантигены на клеточной поверхности инфицированных гепатоцитов, которые могут предстать как антигены-мишени для эффекторных клеток.

Исход инфекции и широкий спектр вирусных поражений печени: от бессимптомного носительства, ОБГ, ХАГ, цирроза печени до гепатоцеллюлярного рака определяют различные иммунные ответы на антигены (HBV) в ткани печени.

При нормальной иммунной реакции происходит пролиферация иммунокомпетентных Т-лимфоцитов, которые и "узнают" НВAg, внедрившийся в мембрану

пораженного гепатоцита. При взаимодействии с антигеном лимфоциты продуцируют растворимый фактор, вызывающий деструкцию гепатоцитов и содержащегося в нем вируса.

Чрезмерная иммунная реакция приводит к развитию тяжелой формы острого гепатита, при отсутствии реакции человек становится носителем вируса.

При несовершенной иммунной реакции Т-лимфоциты способны разрушать инфицированные гепатоциты, но не могут предотвращать инфицирование вирусом здоровых клеток.

Следовательно, иммунный ответ на вирус гепатита В является основным фактором патогенеза вирусных поражений печени.

В патогенезе вирусных поражений печени важная роль отводится реакциям клеточного иммунитета. За иммунологическое повреждение ответственны лимфоциты, вызывающие, прежде всего, иммунный цитолиз гепатоцитов, проявляющийся в виде реакции повышенной чувствительности замедленного типа.

Эффекторными клетками-киллерами (К-клетки) непосредственно разрушают измененную клетку. Т-супрессоры относятся к тормозящим регуляторным клеткам, которым отводится главная роль в регуляции иммунного ответа. Т-хелперы - регуляторные вспомогательные клетки, включающие В-лимфоциты в процесс выработки антител. При хроническом гепатите в ткани печени преобладают Т-хелперы.

**Признаками повышенного риска хронизации острого вирусного гепатита являются:**

- 1) клинически нетяжелое течение заболевания;
- 2) длительно сохраняющиеся признаки репликации вируса.

Персистирование вируса гепатита в организме больного обусловлено несостоятельностью иммунной системы, неспособностью обеспечить полную элиминацию вируса.

### **Классификация хронических гепатитов**

#### **Особенности Лос-Анжелеской классификации (1994)**

- В 1994 году из этиологических факторов ХГП исключены алкоголь и токсины.
- Термин "Люпоидный гепатит" был заменен на "аутоиммунный".
- Циррозы печени были включены в группу хронических гепатитов. Используется термин «цирроз при гепатите».
- В новую классификацию не включены врожденные заболевания печени - гемохроматоз, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина, гепатоцеребральная дистрофия, исключены реактивный и гранулематозные гепатиты, а также хронический алкогольный гепатит.
- Аутоиммунный гепатит рассматривается как самостоятельная форма, не связанная с вирусным гепатитом. Это антителозависимый клеточно-опосредованный процесс в печени неясной этиологии.
- В диагноз ХГП необходимо включить этиологический фактор. Сохраняются термины: хронический «вирусный гепатит», «аутоиммунный гепатит». Без указания этиологии не применяются такие термины как хронический персистирующий гепатит (ХПГ), хронический активный гепатит (ХАГ), хронический лобулярный гепатит (ХЛГ).
- Термины "портальный", "постнекротический", "постгепатитный", "Лазенковский", "нутритивный" (связанный с питанием) цирроз без этиологических характеристик не используется.

## Классификации хронических гепатитов

<b>J. de Groote, 1968, Классификация хронических гепатитов ХПГ, ХЛГ, ХАГ (ХЛГ был добавлен позже)</b>
<b>1974, Акупулько, Мексика (конгресс гепатологов)</b>
Этиология: вирусный, алкогольный, токсический, гранулематозный, реактивный, люпоидный, врожденно-метаболический: гемохроматоз, дефицит $\alpha_1$ -антитрипсина. Синдромы: астеновегетативный, диспепсический, холестатический, "малой печеночной недостаточности"
<b>1994, Лос-Анжелес, США (международная группа экспертов по изучению болезней печени)</b>
<b>I. По этиологическому и патогенетическим критериям:</b> Хронические вирусные гепатиты В, С, D. Неопределенный хронический вирусный гепатит, криптогенный хронический гепатит, аутоиммунный (тип I* - анти SMA и анти ANA, тип II - анти LKM-I и тип III - анти SLA позитивные и другие), лекарственный
<b>II. Степень активности:</b> минимальная, слабо выраженная, умеренно выраженная, выраженная.
<b>III. Стадии:</b> 0 - без фиброза, I - слабовыраженный перипортальный фиброз, 2 - умеренный фиброз с портопортальными септами, 3 - выраженный фиброз с портоцентрными септами, 4 - цирроз печени, степень тяжести которого определяется выраженностью портальной гипертензии и печеночной недостаточности. При вирусных гепатитах выявляются: А - фаза репликации и Б - фаза интеграции.

Примечание: \* - аутоантитела - маркеры аутоиммунного синдрома и гепатита:

- AMA - antimitochondrial antibody (анти M<sub>2</sub> - средние темпы прогрессии ХГП, анти M<sub>4</sub>, 6, 8 - прогрессирующие формы, анти M<sub>9</sub> - наиболее доброкачественная форма ХГП)
- ANA - antinuclear antibody, наиболее характерны для ХВГ С
- ALKM - anti liver-kidney microsome: I типа, II типа и III типа - наиболее характерны для медикаментозного гепатита и гепатита С
- ALM - Liver cell membrane antibody;
- ALP - Liver-pancreas antibody;
- SLA - Soluble liver antigen;
- SMA - Smooth-muscle antibody.

**Окончательный диагноз формируется на основании:**

- 1) этиологического фактора (с добавлением характеристики выраженности репликации вируса);
- 2) степени активности;
- 3) стадии заболевания.

**Клиническая картина ХВГ**

50% ХГП протекают бессимптомно или с минимальной клинической симптоматикой. Поэтому, по крайней мере, у половины больных заболевание обнаруживают отнительно случайно при массовых обследованиях.



Симптомы ХВГ в типичных случаях выражены слабо и неспецифичны. Явные клинические проявления отмечаются лишь при поздних стадиях заболевания, при сформировавшемся циррозе печени.

Основным клиническим симптомом является увеличение печени и селезенки. Они становятся плотными, и их величина колеблется в зависимости от стадии заболевания и не всегда отражает тяжесть процесса. В терминальной стадии заболевания размеры печени уменьшаются. В период обострения заболевания выявляются болезненность при пальпации печени и внепеченочные знаки (сосудистые "звездочки", "печеночные" ладони, гинекомастия). При циррозах печени нередко наблюдаются явления гиперспленизма (анемия, лейкопения, тромбоцитопения).

#### **Наиболее частые симптомы:**

- Недомогание
- Повышенная утомляемость
- Снижение аппетита
- Тошнота
- Тяжесть в правом подреберье
- Боли в животе, мышцах, суставах
- Увеличение печени.

#### **Реже отмечается:**

- Желтуха
- Потемнение мочи
- Кожный зуд
- Телеангиоэктазии
- "Печеночные" ладони
- Гепатоспленомегалия
- Снижение массы тела
- Асцит.

#### **Внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита**

При хронических гепатитах В и С спектр патологических проявлений не ограничивается только поражением печени. Обнаружена репликация вируса в мононуклеарных клетках крови, почках, поджелудочной железе, надпочечниках, кишечнике, коже. Поражения при HBV инфекции вызываются как реакциями гиперчувствительности замедленного типа (поражение суставов, миокардиты, перикардит, поражение легких, синдром Шегрена), так и патологией иммунокомплексного генеза (васкулиты, гломерулонефрит).

#### **Внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита**

<b>Состояние</b>	<b>Гепатит В</b>	<b>Гепатит С</b>
Узелковый периартериит	+	+
Гломерулонефрит	+	+
Криоглобулинемия	+	+
Кожные поражения	?	+

## **Клинико-лабораторные синдромы при патологии печени**

### **Синдром интоксикации**

Характеризуется слабостью, потливостью, повышенной утомляемостью, отсутствием аппетита, тошнотой, рвотой, головными болями. Кроме этого интоксикацию отражает угнетенное состояние, вялость, нарушения сна.

### **Геморрагический синдром**

При нетяжелом течении характерны кровоизлияния в кожу, конъюнктиву, кровотечения из десен, носовые кровотечения, микрогематурия.

С помощью биохимических исследований представляется возможным выделить ряд синдромов, характеризующих различные патологические нарушения в печени.

**Мезенхимально-воспалительный синдром.** Характеризуется увеличением содержания в крови гамма-глобулинов, иммуноглобулинов, положительной тимоловой и сулемовой пробами, появлением С-реактивного белка, неспецифических антител, в том числе к гладкомышечным волокнам, митохондриям, изменением реакции бластотрансформации лимфоцитов.

**Тимоловая (тимолвероналовая) проба.** Норма: 0-7 ед. по Маклагану, 3-30 ед. по Венсану.

**Сулемовая проба.** Норма: 1,9 ед. и выше.

Тимоловая проба диагностически информативна при остром вирусном гепатите, сулемовая - при ЦП.

**Гамма-глобулин сыворотки крови.** Норма: 8-17 г/л, или 14-21,5% от общего количества белка.

### **Иммуноглобулины сыворотки крови:**

Норма IgA: 97-213 ед. (по Манчини), 90-450 мг/ 100 мл.

Норма IgG: 78-236 ед. (по Манчини), 565-1765 мг/ 100 мл.

Норма IgM: 105-207 ед. (по Манчини), для мужчин - 60-250 мг/ 100 мл, для женщин - 70-280 мг/100 мл.

К реакциям гуморального иммунитета относится также увеличение количества аутоантител, выявляемое методами непрямой иммунофлюоресценции и с помощью иммуноферментного анализа.

### **Индикаторы цитолитического синдрома (ЦС)**

Морфологической основой синдрома являются некроз и дистрофия гепатоцитов с нарушением проницаемости клеточных мембран. Проявляется повышением в крови уровня индикаторных ферментов и энзимов (АлАТ, АсАТ, ЛДГ<sub>3</sub>), ферритина, сывороточного железа, витамина В<sub>12</sub>.

**Аспартатаминотрансфераза (АсАТ).** Норма: 0,1-0,68 мкмоль/(ч\*л), 28-125 нмоль/(с\*л), при определении кинетическим методом - 8-33 Е/л.

**Аланинаминотрансфераза (АлАТ).** Норма: 0,1-0,68 мкмоль/(ч\*л), 28-190 нмоль/(с\*л), при определении кинетическим методом - 4-36 Е/л.

**Гамма-глутамилтрансфераза (гамма-глутамилтранспептидаза, ГГТФ, ГГТП).** Норма: для мужчин 11-50 Е/л (при определении кинетическим методом), 250-1770 нмоль/ (с\*л), для женщин 7-32 Е/л (при определении кинетическим методом), 167-1100 нмоль/ (с\*л). Часть фермента расположена в цитоплазме, часть связана с мембранами

микросомальной фракции и билиарного полюса гепатоцита. Последнее обстоятельство послужило основанием относить ГТТФ к мембранозависимым ферментам. ГТТФ во многом реагирует подобно аминотрансферазам.

**Глютаматдегидрогеназа (ГлДГ).** Норма: 0-4 Е/л (при определении кинетическим методом), 0-15 ммоль/(с\*л). Во многом реагирует подобно трансферазам. Более выраженные изменения наблюдаются при острой интоксикации алкоголем и лекарствами, при остром холестазе и опухолях печени, а также при центридолевых некрозах "шоковой печени".

**Лактатдегидрогеназа (ЛДГ).** Норма: 120-240 Е/л (при определении кинетическим методом), 0,8-4 ммоль/(ч\*л), 220-1100 ммоль/(с\*л). Уступает в чувствительности аминотрансферазам. При нормальных показателях активности аминотрансфераз ЛДГ может служить индикатором малонинтенсивного гемолиза. ЛДГ<sub>5</sub> - 0-0,05 ммоль/(ч\*л), при электрофоретическом разделении 0-5%.

### **Синдром холестаза**

Сопровождается повышением содержания в крови щелочной фосфатазы, конъюгированной фракции билирубина, желчных кислот, холестерина, бета-липопротеинов, снижением ХСЛПВП и экскреции бромсульфалена.

**Щелочная фосфатаза (ЩФ).** Норма: 2-5 ед. Бодански, 50-120 Е/л, по автоанализатору, 139-360 ммоль/(с\*л).

**5-Нуклеотидаза.** Норма: 2-17 ед., 11-122 ммоль/(с\*л), менее 14 Е/л.

**Гамма-глутамилтрансфераза (ГТТФ)** - см. выше.

**Холеглицин.** Норма: менее 60 ед., 0,13 мкг/мл, 0,27 мкмоль/л.

**Билирубин** (по Ендрассику). Норма: общий - ниже 1,2 мг/ 100 мл, или 20,5 мкмоль/л; прямой (конъюгированный) - 0,86-4,3 мкмоль/л, не более 25% от общего; не-прямой (неконъюгированный) - 1,7-17,1 мкмоль/л, 75% и более от общего.

ЩФ, 5-нуклеотидаза и холеглицин являются основными индикаторами холестаза. Активность ГТТФ, уровень билирубина существенно меняется при цитолизе и других патологических процессах.

### **Индикаторы малой печеночной недостаточности (гепатодепрессии)**

Морфологическим субстратом являются дистрофические изменения гепатоцитов.

**Синдром печеночно-клеточной недостаточности.** Связан главным образом с нарушением синтетической функции печени и характеризуется уменьшением в крови альбуминов, фибриногена, протромбина, проконвертина, проакцелерина, трансферрина, эфиров холестерина, проконвертина, проакцелерина, холинэстеразы, β-липопротеидов, повышением уровня неконъюгированной фракции билирубина, аминокислот, аммиака.

Морфологическим субстратом являются дистрофические изменения гепатоцитов и (или) значительное уменьшение функционирующей паренхимы печени.

### **Нагрузочные пробы - индикаторы гепатодепрессии**

**Бромсульфалениновая проба по Розенталю - Уайту.** Норма: через 45 мин после введения в сыворотке крови остается не более 5% краски. Задержка более 6% - положительный (патологический) результат пробы.

**Индоциановая (вофавердиновая, увердиновая) проба.** Через 20 мин после введения в сыворотке крови остается не более 4% краски. Период полувыведения - 3,56 мин.

**Антипририновая проба** (в модификации Л.И.Геллера и сотр.). Норма: клиренс - 36,8 мл/мин, период полувыведения - 12,7 мин.

**Галактозная (внутривенная) проба.** Внутривенное вводят раствор галактозы из расчета 0,5 г/кг и регистрируют ее элиминацию из крови. Продолжительность исследования 1 ч. Норма: 6-10 мг/ (кг\*мин). Величины ниже 4 мг/ (кг\*мин), как правило, выявляются при циррозах печени.

**Кофеиновая проба.** После приема 400 мг кофеина исследуют сыворотку крови. Норма: 60-160 мл/мин.

Нагрузочные тесты относятся к высокочувствительным пробам. Применение их желательно у больных с неясными по тяжести хроническими заболеваниями печени, а также при необходимости проведения экспертизы.

**Холинэстераза сыворотки крови.** Норма: 0,35-0,5 усл. ед. (по О.А.Пономаревой), 140-200 ед. (по Аммону), 45-65 ед. (по Венсану), 160-340 ммоль/(л\*ч) – колориметрическим методом.

**Альбумин сыворотки крови.** Норма: 35-55 г/л по реакции с бромкрезоловым зеленым.

**Протромбиновый индекс.** Норма: 80-110%.

**Проконвертин сыворотки крови.** Норма: 80-120%.

**Холинэстераза (ХЭ), альбумин и протромбиновый индекс.** Определение этих показателей считается пробами средней чувствительности, а проконвертина - высокой чувствительности. Период полураспада альбумина 14-20 дней, холинэстеразы 8-10 сут., протромбина около 2,5 сут., проконвертина 6-8 ч. Поэтому исследование активности холинэстеразы используется в основном для оценки хронических заболеваний печени, а содержания прокоагулянтов также и при острых повреждениях печени.

Снижение количества холинэстеразы сыворотки крови в большинстве случаев свидетельствует о гепатодепрессии.

Снижение показателей индикаторов гепатодепрессии средней чувствительности на 10-20% расценивается как незначительное, на 21-40% - как умеренное, более чем на 40% - как значительное.

### **Индикаторы синдрома шунтирования печени**

Суть этого синдрома в том, что вследствие повышения давления в портальной системе, происходит сброс крови через porto-кавальные анастомозы. Это приводит к повышению в крови аммиака, образовавшегося в кишечнике в результате деятельности микрофлоры.

**Аммиак сыворотки крови.** Норма: 40-120 мкг/100 мл, или 28,6 - 85,8 мкмоль/л по Конвею; 90-20 мкг/ 100 мл, или 64,0-14,3 мкмоль/л по Мюллеру-Байзенхирцу в модификации Энгельгарта. Определение содержания аммиака в сыворотке крови играет важную диагностическую роль в выявлении портально-печеночной недостаточности (портосистемной энцефалопатии), синдрома Рейя и ряда других синдромов и заболеваний.

Исследование концентраций триптофана, тирозина, фенилаланина и жирных кислот с короткой цепью пока производится лишь в научных целях.

### **Индикаторы регенерации и опухолевого роста печени**

**Альфа-фетопротенин.** В норме в сыворотке крови отсутствует (при определении методом преципитации в агаре и встречного иммуноэлектрофореза) или присутствует в концентрациях менее 10-25 нг/мл (при радиоиммунологическом и иммуноферментном анализе).

### Морфологическая оценка

Биопсия печени позволяет:

- 1) установить точный диагноз;
- 2) определить степень воспалительно-некротического процесса;
- 3) стадию заболевания;
- 4) оценить эффективность терапии.

Чрезкожная биопсия печени тонкими аспирационными иглами является относительно безопасным методом. Часто осуществляется амбулаторно с последующим наблюдением в течение 20 часов.

### Оценка активности хронического гепатита

Под активностью гепатита понимают совокупность клинических данных (желтуха, субфебрилитет и др.), уровень АЛТ, выраженность некротически-воспалительного процесса по данным биоптатов печени. При этом используется полуколичественный гистологический индекс активности (НАИ), индекс Кноделя (Knodell, балльная оценка разных компонентов повреждения).

### Оценка активности хронического гепатита

Компоненты	Диапазон оценки (в баллах)
1. Перипортальный некроз с наличием мостовидных некрозов или без них	0-10
2. Интралобулярная дегенерация и фокальный некроз	0-4
3. Портальное воспаление	0-4

Суммарный балл индекса Кноделя позволяет сопоставить выраженность морфологических изменений в печени у разных больных, а также у одного больного в динамике. Оценка данных:

- 1-3 балла – минимальная активность,
- 4-8 баллов – малая активность,
- 9-12 – умеренная,
- 13-18 – выраженная активность.

Оценка тяжести течения хронического вирусного гепатита с преобладанием холестатического синдрома (основной симптомокомплекс, Рахманова А.Г. и др., 1997)

Степень тяжести в баллах	I	II	III
Зуд кожи	+	++	+++
Уровень билирубинемии, мкмоль/л (норма до 20)	ниже 100	100-200	выше 200
Активность ГГТП, ед. (норма до 80)	ниже 100	100-300	выше 300
Активность щелочной фосфатазы, ед. (норма 1,6)	ниже 15	15-30	выше 30,0
5 НУК, ед. (норма до 100)	100-200	200-100	выше 1000
Активность АлАТ, ммоль/ч*л (норма до 0,8)	в 2 раза выше нормы	в 3-5 раз выше нормы	более чем в 5 раз выше нормы

**Оценка тяжести течения хронического вирусного гепатита с преобладанием цитолитического синдрома (основной симптомокомплекс, Рахманова А.Г. и др., 1997)**

Степень тяжести	I	II	III
Печеночная энцефалопатия	нет	+	++
Активность АлТ	в 2 раза выше нормы	в 3-4 раза выше нормы	более чем в 5 раз выше нормы
Альбумин-γ-глобулиновый коэффициент (норма 3,0)	2,5	2,4 - 2,0	ниже 2,0
Протромбиновый индекс	выше 60	60 - 50	ниже 50

**Цель исследования при хроническом вирусном гепатите:**

1. Выявление хронического патологического процесса в печени, ассоциированного с вирусной инфекцией.
2. Установление фазы инфекции: репликация вируса, персистенция вируса.
3. Определение степени активности и стадии ХГП.
4. Решение вопроса о назначении противовирусной терапии.
5. Контроль за эффективностью терапии.

**Хронический гепатит С**

Отличительной особенностью вируса гепатита С является его значительная изменчивость с образованием множества одновременно существующих, иммунологически различающихся антигенных вариантов, обладающих значительными возможностями адаптации и способностью избегать иммунную систему хозяина.

В патогенезе поражения органов при HCV-инфекции обсуждаются прямой цитопатический эффект вируса и вызванные им иммунологические реакции, обуславливающие повреждение печени и других органов и тканей: репликация вируса вне печени - в тканях лимфоидного и нелимфоидного происхождения. Размножение вируса в иммунокомпетентных клетках (лимфоцитах) приводит к нарушению их иммунологической функции (Т.Н. Лопаткина, 2000).

Особенности течения хронического гепатита С определяются, наряду с уровнем виремии, генотипом вируса, дополнительными факторами, повреждающими печень: наличием двойной, тройной вирусной инфекции (HBV, HDV, вирусы герпесгруппы), злоупотреблением алкоголем, приемом ряда лекарств, вызывающих повреждение печени.

У 40-45% больных наряду с печеночными проявлениями наблюдаются разнообразные внепеченочные проявления (табл.), нередко выходящие на первый план в клинической картине и в ряде случаев определяющие прогноз заболевания.

## Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции (1)

Эндокринные	Гипертиреоз Гипотиреоз Тиреоидит Хашимото Сахарный диабет
Гематологические	Смешанная криоглобулинемия Идиопатическая тромбоцитопения Неходжкинская В-лимфома* Макроглобулинемия Вальденстрема Апластическая анемия
Поражение слюнных желез и глаз	Лимфоцитарный сиалоаденит* Язвы роговицы Mooren Увеит
Кожные	Кожный некротизирующий васкулит* Поздняя кожная порфирия Красный плоский лишай Мультиформная эритема* Узловатая эритема* Малакоплакия Крапивница*
Нейромышечные и суставные	Миопатический синдром* Периферическая полинейропатия* Синдром Гийена-Барре Артриты, артралгии*
Почечные	Гломерулонефрит*
Аутоиммунные и другие	Узелковый периартериит Интерстициальный легочный фиброз* Легочный васкулит* Гипертрофическая кардиомиопатия CRST-синдром Антифосфолипидный синдром Аутоиммунный гепатит 1 и 2 типа Синдром Бехчета Дерматомиозит

\* - часто обусловлены смешанной криоглобулинемией.

У 10-42% больных имеются клинические проявления криоглобулинемии: слабость, артралгии, пурпура, периферическая полинейропатия, синдром Рейно, артериальная гипертензия, поражение почек.

### Лечение больных ХГП

#### Лечебный режим:

1) Исключение работы с тяжелыми психологическими стрессами, физическим напряжением;

- 2) Прекращение контакта с токсическими веществами;
- 3) В период обострений - постельный режим;
- 4) Исключение приема медикаментов, повреждающих печень.

#### **Лечебное питание**

В период обострений - стол № 5. Из рациона исключаются острые блюда, копчености, консервированные продукты, жирные сорта мяса. В последующем, при снижении активности патологического процесса диета расширяется.

#### **Противовирусное лечение**

Назначается при наличии признаков репликации вируса гепатита В.

**Интерферон (ИФ)** - индуцирует 2 фермента, обладающих противовирусной активностью: 2-5 аденилатсинтетазу и протеинкиназу.

Аденилат синтетазы катализирует ряд олигонуклеотидов, которые активируют рибонуклеазу, разрушающую ДНК и/или РНК вирусов, и тем самым подавляет их репликацию.

Индукция протеинкиназы приводит к угнетению синтеза белка и, следовательно, к образованию новых вирусных частиц.

ИФ способен оказывать иммуномодулирующее действие через индукцию белков I класса главного комплекса гистосовместимости (HLA), которые играют важную роль в усилении распознавания инфицированных вирусом клеток цитотоксическими Т-клетками.

ИФ активирует естественные клетки-киллеры и макрофаги, что приводит к разрушению инфицированных вирусом клеток.

ИФ делится на:

ИФ-α и ИФ-β - вырабатываются лейкоцитами и фибробластами

ИФ-γ - вырабатываемый Т-лимфоцитами.

#### **Препараты ИФ**

ИФ-α: рекомбинантный	ИФ-α: натуральный	ИФ-β	ИФ-γ рекомбинантный
Реферон	Велаферон	Бетаферон	Иммунин
Инtron	Человеческий лейкоцитарный ИФ	Авопекс	Мета-Д-γ-ИФ
Реальдирон	Лейкинфон		
Виферон	Алферон		
Консensus-ИФ			

Назначается интерферон по 3-5 млн МЕ ИФ п/к ежедневно или по 10 млн МЕ ИФ через день в течение 4-6 мес.

На лечение отвечают 40-50% взрослых. У детей - меньше. В первые недели лечение интерфероном - цитолитический криз с увеличением активности трансаминаз в 5-20 раз - массивная гибель гепатоцитов, пораженных вирусом.

В качестве альтернативных ИФ-α наиболее известными являются консенсус ИФ и депо ИФ. Консensus ИФ представляет собой синтетическую молекулу, состоящую из 116 аминокислот, связанную с активными сегментами различных натуральных ИФ-α.



Препарат назначается по 3-5-15 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 48 недель. Препарат оказался эффективным у людей не ответивших на стандартную терапию ИФ-α.

Дело ИФ содержит ИФН-α с пролонгированным эффектом. Вводится 1 раз в неделю. Эффективность препарата является дозо-зависимой и соответствует обычному ИФ-α.

### **Препараты, обладающие антивирусной активностью в отношении гепатита В (нуклеозидные аналоги)**

Механизм действия нуклеозидных аналогов: препараты встраиваются во вновь синтезируемую РНК или ДНК вируса, в связи с чем прекращается синтез нуклеиновой кислоты; конкуренция с внутриклеточными нуклеозидтрифосфатами, являющимися ингибиторами обратной транскриптазы.

#### **Препараты:**

Ламивудин, фамцикловир, адефовир, лобукавир, этскавир, флюоротиацидин, ганцикловир, рибавирин.

Аденин-арабинозид (видарабин) - назначают по 7,5-15 мг в сутки.

Главная проблема использования этих препаратов - высокая токсичность и низкая биодоступность. Наиболее перспективен - ламивудин. Назначение препарата оправдано пациентом с НВС Ag-позитивным вариантом ХГПВ, которые не ответили на ИФ. Лечение продолжается в течение нескольких месяцев.

### **Иммунодепрессивная терапия**

**Глюкокортикоидные препараты.** Основные причины их назначения: подавление иммунологических реакций; снижение иммунных комплексов; выраженное противовоспалительное действие.

Однако отмечают и неблагоприятные эффекты: усиление репликации вируса гепатита В; отсутствует морфологическое улучшение; преднизолон подавляет функцию макрофагов.

#### **Показания:**

- 1) высокая активность,
- 2) резкое изменение функциональных проб,
- 3) мостовидные или мультилобулярные некрозы гепатитов.

Дозы: преднизолон 20-30 мг в сутки. В последующем дозу снижают до 10-15 мг в сутки (индивидуально подобранная доза).

### **Негормональные иммунодепрессанты**

Подавляют аутоиммунный процесс, оказывают противовоспалительный эффект.

#### **Показания:**

- 1) Высокая активность гепатита, тяжелое клиническое течение при отсутствии эффекта от преднизолона;
- 2) Развитие осложнений, связанных с приемом преднизолона: артериальной гипертензии; сахарного диабета; синдрома Кушинга, остеопороза.

Азатиоприн (имуран) 100-150 мг в сутки. При снижении активности патологического процесса доза азатиоприна уменьшается до 12,5 мг в сутки. Препарат противопо-

казан при существенном снижении функции печени, тромбоцитопении (менее 80 000 в 1 мл) и лейкопении (менее 2500 в 1 мл).

### **Иммуномодулирующая терапия**

Основная цель - коррекции нарушений функционального состояния иммунной системы. Применяют:

Натрия нуклеинат 0,2 г 3 раза в сутки

Тималин 10-20 мг в/м 1 раз в день курс 5-7 дней.

Т-активин 0,01% 1 мл в/м 1 раз в день курс 10-14 дней

Д-пеницилламин 600-900 мг в сутки. Курс 1-6 мес.

Ингибирует образование коллагена, обладает иммуномодулирующим действием, снижается активность аутоиммунных реакций.

Основным показанием является - наличие молодого коллагена в печени и аутоиммунные реакции на фоне дисбаланса иммунной системы.

### **Препараты, стимулирующие иммунную систему**

Рекомбинантные ДНК-вакцины, содержащие pre-S1, pre-S2 и/или S-антигены. Рекомбинантные цитокины.

### **Метаболическая терапия**

С целью улучшения метаболизма печени применяют:

Поливитамины - ундевит, декамеvit, пиридоксальфосфат, витамин Е и др.

Кокарбоксилаза в/м. по 0,05 г 1 раз в день,

Липоевая кислота 0,025-0,05 3 раза в сутки,

Фосфаден (аденозинмонофосфат, аденил) 0,025-0,05 3 раза в день.

Рибоксин (инозин, инозин F). Рибоксин - предшественник АТФ. Таблетки по 0,2 3 раза в день.

Эссенциале - комплексный препарат, содержит фосфолипиды, липоевую кислоту, вит. В, В<sub>2</sub>, В<sub>12</sub>, Е, РР, натрия пантотенат (назначают при отсутствии холестаза).

### **Гепатопротекторы (легалон, карсил, и др.)**

Стабилизируют состояние клеточных мембран и, в связи с этим, улучшает функцию печеночных клеток. Однако большинство исследователей отмечает, что применение этой группы средств у больных хроническим гепатитом недостаточно эффективно. Поэтому большинство гепатологов применяют их редко или вообще не применяют [Апросина З.Г., 1981; Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н., 1984; Логинов А.С., Блок Ю.Е., 1987, и др.].

Легалон. Выпускается в таблетках по 35 мг, 70 мг. По 70-140 мг 3 раза в сутки.

Силибор. Таблетки 0,04. По 1 таблетке 3 раза в сутки.

Катерген. 0,5 г. 3 раза в сутки.

### **Дезинтоксикационная терапия**

Увеличение употребления жидкости (боржоми, минеральная вода, соки, морсы). Внутривенное введение глюкозы, реополиглюкина, физиологического раствора.

### **Ремиссия болезни характеризуется:**

- Купированием клинических проявлений заболеваний
- Нормализацией АЛАТ, АсАТ и др. лабораторных данных

- Прекращением репликации гепатотропного вируса и разрешением активности по результатам гистологического исследования ткани печени.

#### **Показания для трансплантации печени при хронических вирусных гепатитах:**

- печеночная энцефалопатия;
- снижение уровня альбумина в крови ниже 25 г/л.
- тяжелые нарушения свертываемости крови;
- повторные пищеводные кровотечения, не поддающийся терапии выраженный асцит;
- истощение и прогрессирующая потеря веса;
- гипонатриемия;
- нарушение функции почек.

#### **Прочие мероприятия**

Необходимо лечение сопутствующих заболеваний (хронический колит, холецистит и т.д.).

#### **Лекарственные гепатиты**

Согласно данным комитета безопасности медикаментов, Великобритании и Франции лекарственные гепатиты составляют 10-15% всех медикаментозных осложнений.

В настоящее время известно более 1000 медицинских препаратов, вызывающих гепатиты, которые развиваются остро. Проявления гепатита маскируются основным заболеванием, по поводу которого и назначалось данное лечение. В медицинской практике наиболее часто вызывают развитие лекарственного гепатита следующие медикаменты: мерказолил, 6-меркаптопурин, метилтестостерон, вольтарен, индометацин, реопирин, сульфадиметоксин, левомицетин, фурадонин, кордарон. Токсичность их действия увеличивается в случае сочетанного применения 2-3 препаратов. Время приема препаратов до развития лекарственного гепатита колеблется от нескольких дней до нескольких лет.

Клиническая характеристика больных с острым лекарственным гепатитом. Астенический синдром наблюдается у 79%, желтуха у 74%, болезненность в правом подреберье у 16%, диспепсические явления - 38%, зуд кожных покровов - 18%, гепатомегалия - 76%, гиперемия ладоней - у 5% (данные Т.Е. Толуниной, 2002).

Частота основных биохимических синдромов: цитолиз 10%, холестаз - 17%, гипербилирубинемия - 74%, сочетания холестаза и цитолиза - 37%.

Диагноз лекарственного гепатита ставится после исключения вирусного гепатита, желчнокаменной болезни, опухолей печени, поджелудочной железы и желудка, и при наличии приема соответствующего медикамента. Изменения в биохимических анализах крови: повышается уровень билирубина, активность трансаминаз и щелочной фосфатазы, фракции глобулинов белка.

Исход: выздоровление после отмены препаратов, его вызвавших. При их повторном приеме признаки гепатита появляются вновь.

## **Хронический аутоиммунный гепатит (ХАГ)**

Согласно современной классификации ХАГ определяется как неразрешившееся воспаление печени неизвестной этиологии, характеризующееся перипортальным или более обширным воспалением, наличием гипергаммаглобулинемии и тканевых аутоантител.

Болеют им преимущественно женщины (соотношение мужчин и женщин 1:12) в возрасте 30-50 лет.

### **Патогенез**

Полагают, что развитие ХАГ может быть связано с дефектом функции Т-клеток в сочетании с HLA AI-B8-DR3, сопровождаемым неконтролируемой продукцией АТ В клетками, направленных против нормальных мембран гепатоцитов.

Среди предполагаемых гуморальных иммунных механизмов развития АГ важное значение придается зависящей от антител клеточно-опосредованной цитотоксичности. Ее связывают с дефектом функции супрессорных Т-клеток, обусловленным генетически и сочетающимся с HLA AI-B8-DR3 гаплотипом, который приводит к неуправляемой продукции В-клетками антител (или IgG), направленных против мембран нормальных гепатоцитов.

Клеточные иммунные механизмы деструкции гепатоцитов включают экспрессию на их поверхности аутоантигена, активацию к нему иммуночитов, определяемую главным комплексом гистосовместимости, клональную экспансию лимфоцитов с цитолитической активностью и как следствие - инфильтрацию тканей мишеней (печени) активированными иммуночитами. В этих процессах, а также в прикреплении эффекторных клеток к клетка-мишеням (гепатоцитам) и их деструкции участвуют лимфокины и внутриклеточные адгезивные молекулы, индуцированные провоспалительными цитокинами.

### **Хронический аутоиммунный гепатит разделяют на:**

Тип I - анти SMA и анти ANA, (Smooth-muscle antibody, antinuclear antibody - характерно для гепатита С). Составляет 85% всех случаев АИГ. Наблюдается преимущественно у женщин (соотношение женщин и мужчин - 8:1), поражает лиц старшего возраста (однако к этому типу относится и классический "люпоидный гепатит" у девушек), характеризуется менее частыми внепеченочными проявлениями.

Тип II - анти LKM-I (anti liver-kidney microsome). Составляет не более 15% всех случаев АИГ. Наблюдается у лиц молодого возраста (до 50 - 75% составляют дети в возрасте от 2 до 14 лет, чаще девочки), часты системные проявления.

Тип III - анти SLA (Soluble liver antigen). У 74% больных выявляются также ANA и SMA.

### **Клиническая картина**

Чаше заболевают девушки и молодые женщины в возрасте 10-30 лет. Редко - в менопаузе. Соотношение женщин и мужчин 3:1.

Самочувствие обычно хорошее, несмотря на многочисленные симптомы.

У ряда больных начальные симптомы неотличимы от таковых ОБГ. Периоды слабости, анорексии, темной мочи предшествовали интенсивной желтухе с повышением уровня билирубина и аминотрансфераз, что становилось причиной госпитализации с диагнозом ОБГ.

Другой вариант начала аутоиммунного гепатита характеризуется внепеченочными проявлениями, лихорадкой. Часто заболевание в первые 1-5 лет ошибочно расценивается как системная красная волчанка, ревматизм, ревматоидный артрит, миокардит и др. На поздних стадиях клиническая картина многообразна: медленно прогрессирующая желтуха, лихорадка, артралгии, миалгии, боль в животе, кожный зуд и геморрагические высыпания, гепатомегалии.

Лихорадка часто сочетается с артралгиями и наблюдается почти у всех больных. Температура тела от 37,5 до 39<sup>0</sup>С, сочетающаяся с увеличением СОЭ от 40 до 60 мм/час. Заболевание печени, как правило, не диагностируется. Проводят дифференциальную диагностику с ретикулезом, раком печени.

**Артралгии** - один из частых и постоянных внепеченочных признаков болезни при хроническом аутоиммунном гепатите. Вовлекаются крупные суставы верхних и нижних конечностей, в отдельных случаях суставы позвоночника. В результате периартикулярного воспаления и сухожильно-мышечного синдрома изменялась конфигурация суставов.

### **Изменения кожи**

**Рецидивирующая пурпура** - наиболее частое поражение кожи - это геморрагические экзантемы в виде резко очерченных точек или пятен, не исчезающих при надавливании. Пурпура часто оставляет после себя коричневато-бурую пигментацию.

В отдельных случаях наблюдаются волчаночная эритема, узловатая эритема, псориаз, очаговая склеродермия. У всех больных отмечаются эндокринные нарушения: аменорея, угри и полосы растяжения на коже, гирсутизм.

Желтуха у больных аутоиммунным гепатитом усиливается в периоды обострения. Часто отмечаются сосудистые звездочки, гиперемия ладоней. Печень увеличена у большинства больных, болезненна при пальпации, консистенция умеренно плотная. У отдельных больных - спленомегалия, редко асцит.

### **Прочие системные проявления**

При хроническом аутоиммунном гепатите как системном заболевании, часто отмечаются плеврит, миокардит, перикардит, язвенный колит, гломерулонефрит, иридоциклит, синдром Шегрена, поражения щитовидной железы, вторичная аменорея, синдром Кушинга, диабет, генерализованная лимфаденопатия, гемолитическая анемия, др. различные легочные и геморрагические нарушения.

### **Особенности течения**

У большинства больных аутоиммунным гепатитом наблюдается непрерывное активное течение болезни от начала до летального исхода. Обострения сопровождаются желтухой, анорексией, болью в животе, лихорадкой, геморрагическим синдромом, гепатомегалией, иногда спленомегалией.

### **Функциональное состояние печени**

У всех больных в периоды обострения аутоиммунного гепатита наблюдают повышение уровня билирубина, аминотрансфераз, а также нарушение белкового обмена. В период ремиссии показатели улучшаются.

Уровень гаммаглобулинов в период обострения повышается до 35-48%. Уровень АЛТ повышается больше, чем АсАТ.

Часто выявляются LE-клетки, антинуклеарные антитела. Характерна высокая частота тканевых антител к гладкой мускулатуре, слизистой оболочке желудка, щитовидной железе, клеткам почечных канальцев, паренхиме печени.

Важно отметить, что при СКВ, алкогольных поражениях печени, гладкомышечные антитела отсутствуют.

### **Прогноз**

При хроническом аутоиммунном гепатите переход в цирроз чаще, чем при хроническом вирусном. Более чем у 1/3 больных формирование цирроза происходит на фоне стабилизации процесса. Смертность выше у больных с началом похожим на острый гепатит, стойким холестазом, асцитом, эпизодами печеночной комы, а также при некрозах печени.

### **Особенности лечения ХАГ**

Схемы лечения больных ХАГ включают преднизолон и азатиоприн. Начальная доза преднизолона составляет 30-40 мг, а в тяжелых случаях - 60 мг, поддерживающая - 5-10 мг. Азатиоприн назначается в дозе 25-50 мг в сутки.

### **Особенности лечения медикаментозно обусловленных хронических гепатитов**

#### **Немедленно отменить препарат, вызвавший повреждение печени**

Кроме этого могут быть использованы следующие направления терапии: средства, улучшающие обмен в печеночных клетках, обладающие антиоксидантным и мембраностабилизирующим эффектом, восстанавливающие ток желчи (при наличии холестаза) и воздействующие на иммунные и аутоиммунные реакции повреждения гепатоцитов.

Для лечения лекарственных гепатитов, вызванных препаратами, усиливающими процессы перекисного окисления липидов (острые и хронические гепатиты без признаков холестаза и аутоиммунных нарушений), используют средства с антиоксидантным и мембраностабилизирующим механизмом действия.

### Хронический гепатит в классификации МКБ-10

- R B18 Хронический вирусный гепатит
- S B18.0 Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом
- S B18.1 Хронический вирусный гепатит В без дельта-агента
- S B18.2 Хронический вирусный гепатит С
- S B18.8 Другой хронический вирусный гепатит
- S B18.9 Хронический вирусный гепатит неуточненный
- R B19 Вирусный гепатит неуточненный
- S B19.0 Неуточненный вирусный гепатит с комой
- S B19.9 Неуточненный вирусный гепатит без печеночной комы
- S K70.1 Алкогольный гепатит
- S K71.3 Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического персистирующего гепатита
- S K71.4 Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического лобулярного гепатита
- S K71.5 Токсическое поражение печени, протекающего по типу хронического активного гепатита
- S K71.6 Токсическое поражение печени, с картиной гепатита, не классифицированное в других рубриках.

## ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Цирроз печени – диффузный патологический процесс, характеризующийся фиброзом и изменением нормальной архитектоники печени с образованием структурно аномальных узлов.

Цирроз рассматривается как конечная стадия многих типов поражений печени.

Цирротическая стадия хронического гепатита характеризуется нарушением нормальной структуры печени с наличием патологических регенераторных узлов паренхимы и соединительных септ, соединяющих портальные поля и центральные вены долек.

Основным отличием цирроза печени от хронического гепатита является развитие диффузного воспалительного процесса с высокой фибропластической активностью и фиброзированием печени. Распространенный фиброз приводит к перестройке нормальной архитектоники печеночных долек с образованием множественных псевдодолек внутрипеченочных сосудистых анастомозов. Трансформация паренхимы приводит к печеночной недостаточности.

### Эпидемиология

ЦП – довольно распространенное заболевание, особенно у мужчин в возрасте 18-65 лет. Среди причин смертности от болезней органов пищеварения (исключая опухоли) ЦП занимает первое место. Согласно данным ВОЗ (1978) и ряда авторов (Sherlock Sh., 1983, и др.), в середине 70-х годов среди мужчин старше 25 лет показатели смертности на 100 000 населения были особенно высокими во Франции, Португалии, Австрии и Италии, колеблясь между 50 и 60.

Смертность от ЦП в ФРГ, Испании и США составила 25-50 на 100 000 населения. Относительно низкие показатели смертности (менее 10) отмечены в Голландии и Великобритании.

Цирроз печени входит в число основных причин смертности населения. В США цирроз печени в структуре смертности мужчин старше 40 лет находится на 4-м месте. По данным T.F. Mendes (1988) в мире ежегодно умирают 40 млн. человек от вирусного ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы, развившейся на фоне носительства вируса гепатита В. Цирроз печени чаще развивается у мужчин.

Соотношение мужчины – женщины – 3:1.

### Причины развития цирроза

1. Вирусные гепатиты В, С, Д.
2. Алкогольное поражение печени.
3. Поражения печени в связи с нарушениями метаболизма:
  - гемохроматоз,
  - болезнь Вильсона-Коновалова;
  - недостаточность  $\alpha_1$ -антитрипсина,
  - галактоземия;
  - тирозинемия.
4. Заболевания, протекающие с длительным холестазом:
5. Вено-окклюзионные нарушения (болезнь Бадда-Хиари),
6. Аутоиммунный гепатит
7. Несбалансированное питание
8. Длительный прием некоторых медикаментов
9. Застойная печень при сердечной недостаточности



Приблизительно у 10-35% больных этиологию цирроза установить не удастся. Такие случаи относят к криптогенным циррозам, причины которых пока неизвестны.

### Патогенез

**Некроз гепатоцитов** является основным стимулом к регенерации сохранившихся клеток печени.

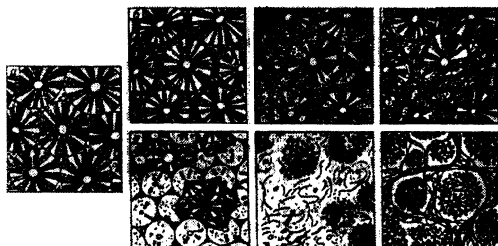


Рис. 2. Схема формирования цирроза печени (Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н., 1984)  
 а - нормальная долька,  
 б - мелкоузловой цирроз,  
 в - крупноузловой цирроз.

**Регенерация.** Вновь образовавшиеся гепатоциты формируют узлы, которые вместе с остатком сохранившейся паренхимы образуют псевдодольки. Псевдодольки представляют собой участки паренхимы, лишенные обычной радиальной ориентации печеночно-клеточных пластинок к центральной вене. В псевдодольках нарушено пространственное взаимоотношение портальных сосудов и центральной вены, то есть в центре псевдодольки в отличие от нормальных долек не обнаруживают центральных вен, а по периферии не выделяют радиально расположенных портальных триад. Псевдодольки отделены друг от друга соединительно-ткаными перегородками, содержащими кровеносные сосуды, соединяющие портальные сосуды с ветвями печеночной вены (внутрипеченочные порто-кавальные шунты).

**Нарушение печеночного кровотока и ишемия.** Сдавливаются сосуды печени, главным образом, постсинусоидальные эфферентные вены, которые в отличие от портальных вен не предохраняются соединительной тканью, желчным протоком и артерией.

Кровоток в синусоидах псевдодольки затруднен. Большая часть крови, минуя паренхиму псевдодольки, попадает сразу в систему печеночной вены, (прежде всего кровь портальной вены), поскольку давление в ней ниже, чем в печеночной артерии.

Таким образом, в цирротической печени нарушена микроциркуляция крови: контакт между кровью, в особенности портальной, и гепатоцитами. Немаловажную роль в этом играет развитие базальной мембраны вокруг гепатоцитов.

### Фиброгенез

**Нарушение венозного оттока и портальная гипертензия.** Определенное значение в формировании цирроза печени имеет развитие склероза печеночных вен, особенно свойственное алкогольному циррозу. Таким путем развивается портальная гипер-

тензия, которая благоприятствует току крови из бассейна чревной вены не только через внутripеченочные, но и внепеченочные порто-кавальные шунты.

Некроз гепатоцитов также способствует возникновению и поддержке воспалительных реакций.

### **Портальная гипертензия**

Порто-кавальный градиент давления крови в норме составляет 2-6 мм рт. Ст. При повышении его до 10 мм рт. ст. появляется клинически значимая портальная гипертензия, формируются порто-системные анастомозы. При давлении более 12 мм рт. ст. отмечаются кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.

Сообщение между портальным и системным кровотоком осуществляется осуществляется через коронарные и короткие вены желудка, интеркостальные, пищеводные и v. Azygos, геморроидальные вены, а также ретроперитонеально (между селезеночной и левыми надпочечниковой и почечной венами; соединения с венами желудка, кишечника, селезенки и печени).

Различают три формы портальной гипертензии: внутripеченочную, внепеченочную и смешанную.

Нарушение архитектоники печени, разрастание соединительной ткани, появление узлов регенерации сопровождается сдавлением мелких венул, деформацией портальной системы и частичной облитерации венул.

Формируются артериоловенозные анастомозы, через которые сбрасывается артериальная кровь в воротную вену и наоборот. Повышение давления в воротной вене способствует развитию венозных коллатералей через которые венозная кровь из портальной системы попадает в системный кровоток.

Шунтирование крови способствует не только сбросу токсинов в системный кровоток, но и развитию бактериемии, перитонита, сепсиса и др. инфекционных осложнений, является одним наиболее значимых факторов формирования энцефалопатии, дистрофических изменений различных органов.

При дифференциальной диагностике причин портальной гипертензии следует учитывать различные причины портальной гипертензии:

#### **Предпеченочная:**

Тромбоз селезеночной вены  
Тромбоз воротной вены  
Каверноматоз воротной вены

#### **Внутripеченочная**

Цирроз печени  
Тяжелый острый или хронический гепатит  
Гепатоцеллюлярный рак  
Веноокклюзионная болезнь  
Конгенитальный фиброз печени  
Поликистоз печени  
Амилоидоз печени  
Острая жировая печень беременных  
Болезнь Rendu-Osler  
Туберкулез  
Заболевания крови

#### **Постпеченочная**

Синдром Бада-Киари  
Врожденная аномалия и тромбоз нижней полой вены.

Констриктивный перикардит.  
Недостаточность трикуспидального клапана.

Прочие причины

Артериовенозные фистулы (селезеночная, аорто-мезентериальная, аорто-портальная и печеночная артерио-портальная).

**Асцит.**

**Инфекционные осложнения.**

Связанные с иммунодефицитными состояниями

Связанные с поступлением инфекции через стенку кишечника

Связанные с портосистемными сбросами.

**Классификация циррозов**

Согласно морфологической классификации циррозов выделяют микронодулярный цирроз, макронодулярный и смешанный вариант.

**Мелкоузловая (микронодулярная форма)** - узлы одинакового размера, диаметром 1-3 мм. Печень при этой форме может быть нормальных размеров или увеличенной. Эта морфологическая форма цирроза часто наблюдается при алкоголизме, обструкции желчных протоков, нарушенном оттоке венозной крови, гемохроматозе, индийском детском циррозе. Подчеркивают, что мелкоузловая форма характерна для ранней стадии заболевания, а крупные узлы появляются на более поздних стадиях.

**Крупноузловая форма (макронодулярный цирроз)** - узлы различной величины, намного больше 3 мм в диаметре. Некоторые узлы достигают нескольких сантиметров. Неправильной формы перегородки часто бывают широкими и выглядят как рубцы. Размеры печени могут быть нормальными, резко увеличенными, но бывают и уменьшенными.

В прежних классификациях эта форма рассматривалась как результат некроза и коллапса стромы и обозначалась как "постнекротический цирроз".

**Смешанная форма или крупно- и мелкоузловой цирроз** - это когда количество мелких и крупных узлов приблизительно одинаково.

**Клиническая картина цирроза печени**

Клиническая картина цирроза варьирует в широких пределах. Проявления при циррозах различной этиологии в значительной мере близки. Циррозам печени обычно предшествует достаточно длительное течение хронического гепатита.

В одних случаях появляются проявления обострения хронического гепатита, в других – снижением числа функционирующих гепатоцитов, портальной гипертензией. Весьма характерно длительное бессимптомное или малосимптомное течение, отчетливая клиническая картина выявляется только при возникновении осложнений цирроза. Проявления при циррозах различной этиологии в значительной мере близки.

Клинические проявления обусловлены:

уменьшением массы функционирующих гепатоцитов,  
портальной гипертензией,  
порто-системным шунтированием.

Уменьшение массы функционирующих гепатоцитов приводит снижению функций печени, печеночноклеточной недостаточности:

- регуляция энергетического метаболизма и метаболизма углеводов, жиров и белков;
- синтез белков плазмы, включая факторы свертывания, антикоагулянты, белки фибринолитической системы;
- синтез мочевины;
- синтез липидов и липопротеидов;
- синтез желчных кислот, генерация выделения желчи, поддержание цикла энтерогепатической циркуляции желчных кислот;
- клиренс, биотрансформация и билиарная экскреция большого числа эндогенных и экзогенных веществ;
- накопление и биотрансформация ряда витаминов;
- гомеостаз внеклеточной жидкости.

**Портальная гипертензия** является результатом повышения внутripеченочного сопротивления и увеличения портального кровотока.

Повышение внутripеченочного сопротивления связано со сдавлением печеночных вен регенераторными узлами, перивенулярным и перисинусоидальным отложением коллагена, отеком гепатоцитов. Портальное давление в норме 2-6 мм. рт. ст. Клинические проявления появляются при давлении 10 и более мм рт. ст. Они связаны с формированием **коллатералей в нескольких регионах**:

- желудок, пищевод, прямая кишка;
- умбиликальные и параумбиликальные вены;
- ретроперитонеальные коллатерали между селезеночной веной и левыми надпочечниковой и почечной венами;
- ретроперитонеальные соединения с венами желудка, кишечника, селезенки и печени (рис. 3).



Рис. 3. Схема порто-системных коллатералей (по Bosch J. И др., 1989).

1 — пупочная вена, 2 — геморроидальное сплетение, 3 — сплено-ренальные вены, 4 — гастроэзофагеальные коллатерали.

## **Стадии цирроза**

### **Стадия компенсации**

Цирроз в стадии компенсации часто диагностируется при профилактических осмотрах или при обследовании по поводу сопутствующих заболеваний. Отчетливой симптоматики нет. Для начальных стадий характерны слабость, ухудшение аппетита, диспепсические расстройства, тяжесть и боли в правом подреберье, полиартралгии, снижение либидо, расстройства менструальной функции.

Печень увеличенных размеров, уплотнена, четко пальпируется край, обычно безболезненный, плотный. Печень увеличена на начальных стадиях и атрофична в позднем периоде. Часто определяется бугристая поверхность, плотный фестончатый край. Уменьшение печени происходит у одних больных на протяжении нескольких лет, а у отдельных лиц - на протяжении нескольких месяцев.

Селезенка в большинстве случаев увеличена. Увеличение ее определяют более длительно, чем печени и, в связи с этим, иногда определяют увеличение селезенки большее, чем печени.

### **Стадия декомпенсации**

Выделяют **паренхиматозную декомпенсацию**, обусловленную значительным снижением массы функционирующих гепатоцитов. Наиболее частые причины: гепатотропные вирусы, медикаменты, гепатоцеллюлярный рак.

Характерны:

- желтуха,
- геморрагический синдром,
- холестаз,
- печеночная энцефалопатия,
- кома.

### **Сосудистая декомпенсация.**

Характеризуется тяжелыми осложнениями портальной гипертензии:

- асцитом,
- периферическими отеками,
- гидротораксом,
- кровотечениями из расширенных вен пищевода, желудка,
- порто-системная энцефалопатия.

Могут присоединяться инфекционные осложнения – спонтанный бактериальный перитонит.

При увеличении селезенки могут появиться симптомы гиперспленизма (анемия, лейкоцитопения, тромбоцитопения).

Характерно прогрессирующее похудание, длительный субфебрилитет. Могут быть геморрагические проявления – носовые кровотечения.

**Внешние признаки цирроза печени** – сосудистые звездочки, пальмарная эритема, контрактура Дюпюитрена, редкие волосы на голове, симптомы лакированных губ, часовых стекол, барабанных палочек, женский тип оволосения у мужчин, гинекомастия.

Характерно изменение мелких кожных сосудов в виде так называемых "паучков", "звездочек", или телеангиоэктазий. Обычная их локализация – верхняя часть туловища,

шея, лицо, подбородок, губы, кисти рук, плечевая область. На нижней половине тела их почти не наблюдают. Эти ангиомы состоят из центральной артериолы, от конца которой отходят маленькие сосудики. Образование их связано с накоплением эстрогенов, инактивация которых нарушается.

**Сердечно-сосудистая система:** понижение АД, дистрофические изменения сердечной мышцы. В поздний период наблюдается тахикардия, цианоз, одышка.

**Со стороны крови - анемия.** В одних случаях - макроцитарная — как следствие недостаточности витамина В<sub>12</sub>; в результате же нарушения всасывания железа из ЖКТ и кровотечений может развиваться микроцитарная анемия.

Белая кровь также претерпевает определенные изменения - отмечается склонность к лейкопении с относительным лимфоцитозом, нередко отмечается моноцитоз. Постоянно отмечается уменьшение содержания тромбоцитов.

**Эндокринные нарушения,** выражающиеся в атрофии тестикул, предстательной железы, ослаблении либидо, расстройств менструальной и родовой функции. Снижается функция надпочечников. У мужчин развивается гинекомастия, оволосение по женскому типу.

Избыток в крови эстрогенов способствует развитию "печеночных ладоней": ладони теплые, красные, краснота более выражена в области *tenar*, *hypotenar* и подушечках пальцев.

**Расширение вен** передней брюшной стенки, которые иногда только просвечивают через истонченную кожу, или же представлены хорошо видимыми набухшими извилистыми сосудами, идущими от пупка в подложечную область и в правое подреберье. Чем четче выражены коллатерали, тем меньше выражен асцит.

В 80% случаев на вскрытии обнаруживают гроздевидно расширенные вены пищевода, особенно в нижней части его и иногда - кардиального отдела желудка.

Разрывы расширенных узлов пищевода в 10-25% случаев являются причиной гибели больных. У 30-50% больных наблюдается расширение геморроидальных вен.

### **Асцит**

Иногда при хорошем общем самочувствии первое, что приводит больного к врачу — это увеличение живота. До появления асцита часто у больных отмечается мучительное вздутие живота, метеоризм.

В механизме возникновения асцита имеют значение следующие факторы:

1) постсинусоидальная блокада портального кровообращения. Нарастание блокады ведет к гиперпродукции лимфы с истечением последней в свободную брюшную полость; (отток лимфы от печени в норме равен 8-9 л/сут, при ЦП достигает 15-20 л);

2) гипоальбуминемия, связанная с ухудшением функции печени, особенно усугубляющаяся после пищеводно-желудочного кровотечения (гипоальбуминемия ведет к падению онкотического давления плазмы крови и секвестрации жидкой части плазмы в свободную брюшную полость);

3) гиперальдостеронемия. Развивается частично в связи со снижением массы циркулирующей крови, частично за счет неполного разрушения печенью альдостерона. Гиперальдостеронемия способствует задержке натрия и воды.

При небольших асцитах больной отмечает обычно чувство полноты в животе, периодическое его вздутие, немного тесной становится одежда (брюки, юбка). Перкуссия

и пальпация в выявлении небольшого асцита мало эффективны. Более точные данные могут быть получены при УЗИ исследовании.

Асцит средних и больших размеров (содержащий в брюшной полости более 4-6 л жидкости, протекающий с прибавкой массы тела более 5 кг) вполне доступен выявлению методами пальпации и перкуссии.

При первом выявлении асцита и, особенно при подозрении на спонтанный бактериальный перитонит, необходима пункция брюшной полости с извлечением небольшого количества жидкости. Первичный очаг инфекции при спонтанном бактериальном перитоните, как правило, выявить не удастся. Предполагают, что в его развитии важная роль принадлежит условно-патогенной кишечной бактериальной флоре. Под влиянием отека кишечных петель (в результате лимфостаза) и нарушений иммунитета кишечная флора проникает в свободную брюшную полость и приобретает патогенные свойства. В пользу спонтанного бактериального перитонита говорит относительно внезапное появление мало интенсивной разлитой боли в животе, трудно объяснимой лихорадки. Часто наблюдается более тяжелое общее состояние, чем можно было бы ожидать при асците средних размеров. При исследовании живота выявляют отсутствие или уменьшение кишечных шумов, у многих больных определяется болезненность (изредка резкая) при пальпации передней брюшной стенки.

При парацентезе выделяется прозрачная, светло-желтого цвета жидкость, с удельным весом 1,015; с содержанием белка 1-2%, почти без фибрина, дает отрицательную пробу Ривальта (транссудат). В осадке определяются немногочисленные клеточные элементы. Характер и вид асцитической жидкости может меняться в связи с частым присоединением воспалительного процесса.

Для неосложненного асцита характерно содержание в полученной жидкости менее 2,5 г белка и менее 300 лейкоцитов в 1 мкл, представленных преимущественно мононуклеарами.

При спонтанном бактериальном перитоните pH асцитической жидкости оказывается менее 7,3, а жидкость содержит более 500 лейкоцитов в 1 мкл., из них более 50% полиморфно-ядерных лейкоцитов.

Если же в асцитической жидкости обнаруживают более 5000 лейкоцитов в 1 мкл. с преобладанием полиморфно-ядерных лейкоцитов и концентрацию белка, превышающую 2,5 г/л, то, вероятно, имеет место вторичный бактериальный перитонит. Чаще он возникает в результате острого холецистита или острого аппендицита, а также атипично протекающей перфорации полого органа.

При спонтанном бактериальном перитоните из асцитической жидкости чаще высевают эшерихии, другие грамотрицательные кишечные микробы, реже стрептококки и пневмококки.

При наличии жидкости в брюшной полости часто возникают трудности в дифференциальной диагностике. Некоторые возможности дифференциации причин представлены в таблице.

## Характеристика перитонеальной жидкости при асците различного происхождения

Причина	Внешний вид	Белок, г/дл	Градиент*	Число клеток в 1 мм <sup>3</sup>		
				Эритроциты	Лейкоциты	Другие
Цирроз	Соломенно-желтая	< 2,5	> 1,1	Низкое	< 250	-
Опухоль	Соломенно-желтая, геморрагическая, слизистая или хилезная	> 2,5	Варьирует	Часто высокое	> 1000 (>50% лимфоциты)	+ цитология
Гнойный перитонит	Мутная или гнойная	> 2,5	< 1,1	Низкое	> 1000	Окраска по Грамму, гемокультура
Спонтанный бактериальный перитонит	Мутная или гнойная	< 2,5	> 1,1	Низкое	> 250	Окраска по Грамму, гемокультура
Туберкулезный перитонит	Прозрачная, геморрагическая или хилезная	> 2,5	< 1,1	Иногда высокое	> 1000 (>70% лимфоциты)	Высев кислотоустойчивых палочек
Застойная сердечная недостаточность	Желто-соломенная, редко хилезная	> 2,5	> 1,1	Низкое число	< 1000 (мезотелиоциты)	-
Панкреатит	Мутная, геморрагическая или хилезная	> 2,5	< 1,1	Варьирует	Варьирует	Повышен уровень амилазы в асцитической жидкости и в сыворотке

\* Альбуминовый градиент сыворотка крови/асцитическая жидкость.

### Последствия асцита

1. Ограничение подвижности диафрагмы, что является одной из причин развития ателектазов и пневмоний.
2. Гастро-эзофагиальный рефлюкс с увеличением риска развития эзофагитов, язв пищевода и кровотечений.
3. Брюшные грыжи (паховые, пупочные), пищеводного отверстия диафрагмы.

### Поражение нервной системы

Прежде всего - полиневриты, отдающие боли по ходу периферических нервов, нарушение двигательной функции, парестезии, иногда судороги, изменение тонуса мышц, изменение сухожильных рефлексов.



### **Энцефалопатия**

Возникают как на фоне печеночно-клеточной, так и портально-печеночной недостаточности.

**Энцефалопатия на фоне печеночно-клеточной недостаточности** протекает чаще с усилением желтухи или нарастанием гипербилирубинемии (преимущественно за счет конъюгированного билирубина), резким снижением уровня прокоагулянтов (протромбиновый индекс, проконвертин), холинэстеразы, а нередко и альбумина сыворотки крови. Иногда понижено содержание холестерина и  $\beta$ -липопротеидов сыворотки крови. Обычно наблюдаются различные проявления геморрагического синдрома. Кома тяжелая.

**Энцефалопатия на фоне портально-печеночной недостаточности** (портосистемная энцефалопатия) развивается обычно вслед за желудочно-кишечным кровотечением, инфекцией (включая пищевую токсикоинфекцию), эвакуацией асцитической жидкости, вслед за обильным приемом белковой пищи. Как правило, усиления желтухи и геморрагического синдрома нет. Функциональные характеристики печени существенно не меняются, по сравнению с обычными для этого больного показателями. Исключение составляет аммиак сыворотки крови, уровень которого у подобных больных часто превышает 150 мкг/100 мл. Нередка гипокалиемия.

### **Оба вида энцефалопатии дифференцируют с:**

1. передозировкой лекарств (седативные и наркотические средства, транквилизаторы и др.);
2. цереброваскулярными катастрофами, включая субдуральную гематому (обычно появляются симптомы очагового поражения головного мозга, иногда менингеальные симптомы);
3. острой интоксикацией алкоголем (целесообразно определение этанола в сыворотке крови).

**Геморрагический синдром** проявляется множественными синяками, кровотечениями десен, носовыми кровотечениями, кровотечениями из расширенных вен пищевода.

### **Инфекционные осложнения**

Развитие их связано с развитием иммунодефицитных состояний, связанных с интоксикацией нарушением функции Т- и В-лимфоцитов, снижением уровня лейкоцитов в связи с гиперспленизмом, порто-кавальными сбросами крови.

Диагностика гнойно-септических осложнений весьма сложна, так как проходит на фоне тяжелого поражения печени.

### **Гепатоцеллюлярная карцинома**

Гепатокарцинома представляет собой первичную опухоль, происходящую из печеночных клеток, наряду с гепатохолангиомой описывается как рак печени. Распространение гепатокарциномы 1-100 на 100 000 населения. Длительное персистирование вируса HBV способствует дисплазии клеток с последующим раковым перерождением. Интеграция HBV и ДНК приобретает свойства мутагена и вызывает со временем активацию онкогенов.

### Стадии цирроза

В течение заболевания выделяют три последовательные стадии: стадию компенсации, стадию субкомпенсации и декомпенсации. Они разделяются на основании выраженности симптомов печеночной недостаточности и синдрома портальной гипертензии.

### Оценка тяжести цирроза

Для оценки тяжести цирроза предлагается пользоваться шкалой Чайлда-Пью.

Шкала тяжести цирроза по Child-Pugh

Признаки	1 пункт	2 пункта	3 пункта
Асцит	нет	легкий	выраженный
Энцефалопатия	нет	I и II ст.	III и IV ст.
Сывороточный альбумин (г/л)	>35	28-35	<28
Сывороточный билирубин (мкм/л)	<34	34-51	>51
Сывороточный билирубин (мкм/л) при первичном билиарном циррозе			
(мкм/л)	17-67	68-169	>170
Протромбиновый индекс	>70	40-70	<40

Класс Child A 5-6 пунктов

Класс Child B 7-9 пунктов

Класс Child C 10-15 пунктов

### Диагностика цирроза

Диагноз устанавливается на основании типичной клинической картины заболевания, инструментального, лабораторного и морфологического обследования больных.

При установлении окончательного диагноза используют дополнительные методы исследования - лабораторные и инструментальные, включая морфологические. В частности, необходима детальная оценка морфологического субстрата болезни.

Обычно для этих целей используется пункционная биопсия печени. Ее выполняют иглой Менгини диаметром 1,4-1,6 мм, длиной 10 см. Противопоказания встречаются приблизительно у 15% больных циррозом. В первую очередь это повышенная кровоточивость (протромбиновый индекс ниже 70%, содержание тромбоцитов ниже 70 000-80 000 в 1 мкл.), относительным противопоказанием является асцит. Противопоказанием служит также общее тяжелое состояние больного.

С помощью биопсии печени - у 80-85% больных удается получить количество ткани печени, необходимой для адекватного гистологического анализа.

После пункции необходимо пребывание больного на постельном режиме в течение 21-22 ч. Обязателен контрольный осмотр врачом через 3-4 ч после пункции. С соблюдением этих условий, при учете противопоказаний тяжелые осложнения пункции (преимущественно кровотечение) довольно редки: 1 на 2000-2500 пункций.

Возможно выполнение биопсии во время лапароскопии.

Компьютерная томография представляет информацию о плотности и гомогенности печени, характеристике ее краев (ровные, мелкобугристые и др.), размерах селезенки и ориентировочные данные о диаметре воротной вены. Хорошо улавливает даже небольшие количества асцитической жидкости. Далеко зашедшие цирротические процессы печени с помощью этого метода распознаются хорошо, малоактивные и началь-

ные формы без выраженной портальной гипертензии - плохо. Компьютерная томография чаще используется для диагностики опухоли печени. Разрешающие возможности метода достаточно высоки.

**Ультразвуковой метод исследования.** Позволяет обнаружить изменения структуры печени (эхогенности), наличие портальной гипертензии, осложнения (тромбоз портальных вен), асцит, позволяет уточнить размеры печени и селезенки.

Наличие и характер портальной гипертензии устанавливают с помощью **ангиографических исследований.**

Может быть использована многоосевая **радионуклидная скintiграфия.** Позволяет диагностировать опухоли и провести дифференциальную диагностику цирроза печени. Диагностическое значение такое же, как и при компьютерной томографии.

### **Осложнения цирроза печени**

1. Печеночная кома.
2. Профузные кровотечения из расширенных вен пищевода и желудка.
3. Тромбоз в системе воротной вены.
4. Инфекционные осложнения (пневмония, перитонит, сепсис и др.).
5. Печеночно-почечная недостаточность.
6. Трансформация цирроза печени в рак.

### **Причины смерти**

Причины смерти больных хроническим вирусным гепатитом в цирротической стадии (по данным больницы С.П.Боткина):

Печеночная кома	8,2 %
Кровотечения	0,5 %
Из острых язв	8,3 %
Из варикозных вен	18,1 %
Ассоциированная (бактериальная и др.) инфекция	3,3 %
Сочетанные причины	29,7 %

Неблагоприятными признаками являются снижение уровня альбумина менее 30 % и протромбина менее 50 %.

## Отдельные формы циррозов

### Циррозы, вызванные химическими веществами и медикаментами

В настоящее время известно довольно много химических веществ, которые могут приводить к циррозу печени: четыреххлористый углерод, диметилнитросолин, хлороформ. Из медикаментозных средств гепатотропностью обладают: метотрексат, ПАСК, 6-меркаптопурин, аминазин и др. Чаше отмечаются у пожилых. Характерны субклинические формы.

### Обменные циррозы печени

#### Болезнь Вильсона-Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия)

Заболевание характеризуется нарушениями обмена меди, снижением в крови церулоплазмينا, связывающего медь, а также с повышением ее адсорбции в кишечнике. Повышение отложения меди в печени и других тканях определяет особенности клинических проявлений этой патологии.

Заболевание выявляется в детстве. Характерно медленное прогрессирование ЦП в сочетании с экстрапиримидными (дрожание конечностей, повышение мышечного тонуса, скованность походки, маскообразное сального вида лицо и др.) и интеллектуально-эмоциональными нарушениями.

Первым симптомом болезни может быть обострение ЦП (иногда протекающего с выраженными гемолитическими реакциями). Чаше основное внимание на начальных стадиях болезни привлекают церебральные нарушения. Наиболее характерны повышение концентрации меди в сыворотке крови и роговичное кольцо Кайзера-Флейшера зеленовато-коричневого цвета.

Для установления окончательного диагноза необходимо определение уровня церулоплазмينا сыворотки крови, исследование меди в крови и суточной моче, а также определение содержания меди в пунктате печени. Уровень церулоплазмينا сыворотки крови у этой группы больных снижен до 0,35 мкмоль/л (в контрольной группе 2,06 мкмоль/л), содержащиеся меди в сухой массе печени повышено до 92,7 мкмоль/г (в контрольной группе 20,75 мкмоль/г).

#### Идиопатический или первичный семейный гемохроматоз

Генетически обусловленное заболевание. Сопровождается нарушением обмена железа, повышением его в сыворотке крови и отложением в различных тканях. В 5-10 раз чаще встречается у мужчин. Первые симптомы болезни обычно выявляют в 35-50 лет. Наиболее отчетливо проявляются отложения железа в печени, поджелудочной железе, сердце, тестикулах и коже. Развивается цирроз печени, сахарный диабет, сердечная недостаточность, импотенция, гиперпигментация кожи. В прогрессировании болезни важная роль принадлежит хронической интоксикации алкоголем.

Довольно длительно больные не предъявляют никаких жалоб. Иногда отмечают гиперпигментацию кожи, одышку (специфическая миокардиопатия), импотенцию или дисменорею.

Гиперпигментация кожи обычно выражена умеренно. Печень увеличена, уплотнена, селезенка увеличена умеренно, не всегда. Повышена концентрация железа сыворотки крови.

При подозрении на гемохроматоз необходимо выполнить ряд исследований. Диагноз может быть подтвержден и с помощью биопсии печени.

Таким образом, для идиопатического гемохроматоза с цирротической трансформацией печени характерны медленно прогрессирующий или вялотекущий ЦП, выраженные нарушения обмена железа с гиперпигментацией кожи, часто с поражением сердца (миокардиопатия) и поджелудочной железы (сахарный диабет).

**Показатели нарушения обмена железа у больных идиопатическим гемохроматозом (по L.M. Powell, K. Isselbacher, 1980)**

Тест	Здоровые	Больные
Железо сыворотки крови, мкг/100 мл	50-150	180-300
Насыщение трансферрина железом, %	22-46	80-100
Ферритин сыворотки крови, нг/мл	10-200	900-6000
Выделение железа с мочой после внутримышечного введения 0,5 г десферриоксамина (десферала), мг/сут	0-2	9-23
Содержание железа в печени, мг/100 г	30-140	600-1800

### **Цирроз при недостаточности питания**

Известно, что несбалансированное питание (преимущественно углеводистое при недостаточном белковом) приводит к жировой дистрофии, диффузному фиброзу и, наконец, циррозу печени.

Заболевание развивается у детей и юношей, наиболее часто встречается в Африке, Индии, Индонезии, Ямайке. Наряду с патологией печени отмечается замедление физического и умственного развития (асцит, гипоальбуминемия).

### **Цирроз при застойной сердечной недостаточности**

Выраженный застой венозной крови, полнокровие органа сопровождается постепенным развитием цирроза печени. Подобный механизм развития цирроза отмечается и при констриктивном перикардите, окклюзии печеночных вен (встречается редко).

Такой цирроз имеет свои клинические особенности:

- нет выраженной желтухи,
- значительных функциональных нарушений печени,
- кровотечений из вен пищевода,
- печеночной энцефалопатии,
- преобладают признаки портальной гипертензии и асцита.

### **Редкие формы циррозов печени**

#### **Билиарный цирроз печени**

Составляет 5-10% всех циррозов. Различают первичный (встречается редко) и вторичный билиарный цирроз.

Обструкции желчных ходов с течением времени могут приводить к вторичному билиарному циррозу печени. Основные причины:

1. Спаечный процесс после операций.
2. Атрезия желчных ходов у детей.
3. Кистозное расширение внутрипеченочных желчных ходов.
4. Кисты общего желчного протока.
5. Опухоли гепатобилиарной зоны.

Приблизительные сроки формирования цирроза при вышеуказанной патологии - от 3 месяцев до 2 лет.

### **Первичный билиарный цирроз (ПБЦ)**

Хроническое гранулематозное воспалительное заболевание междольковых протоков, приводящее к холестазу, обусловленное аутоиммунными реакциями.

На начальном этапе возникает деструктивный негнойный холангит. При прогрессировании заболевания в воспалительный процесс вовлекается печень.

#### **Морфологические изменения**

I стадия. Характерно повреждение мелких внутрипеченочных протоков с лимфоидной инфильтрацией и образованием гранул, содержащих гистиоциты, плазматические клетки, лимфоциты, эозинофилы, гигантские клетки. Воспаление локализуется в области портальной триады.

II стадия. Инфильтрация распространяется за пределы портальной триады в перипортальную паренхиму. Отмечается дистрофия перипортальных гепатоцитов, нарушается нормальная структура желчных протоков.

III стадия. Прогрессирует фиброз с образованием септ.

IV стадия. Признаки цирроза печени. Наиболее характерным морфологическим признаком является уменьшение числа желчных протоков.

Чаще болеют женщины в период менопаузы, но иногда и совсем молодые.

Ведущие жалобы - упорный кожный зуд и желтуха. На поздних стадиях - общая слабость, похудание, боль в костях. Приблизительно у 1/3 больных заболевание сочетается с калькулезным холециститом.

У больных желтушная окраска кожных покровов с легким зеленоватым оттенком, часто видны расчесы. При длительной желтухе кожа становится более смуглой. Печень заметно увеличена, плотна, фестончатость нижнего края появляется поздно, у большинства больных умеренная спленомегалия. В развитой стадии болезни наблюдаются ксантелазмы кожи век. Часто развивается синдром Шегрена, тиреоидиты.

При ПБЦ гипербилирубинемия преимущественно связана с увеличением конъюгированного билирубина. В периоды обострений концентрация пигмента превышает в 3-10 раз норму. В период относительной ремиссии содержание пигмента повышено в 1,5-3 раза. Иногда, особенно у молодых женщин, в периоды ремиссий уровень билирубина снижается до нормы.

Резко повышены индикаторы холестаза - активность щелочной фосфатазы, ГГТП, 5-нуклеотидазы, концентрация желчных солей (холеглицин и др.). Часто повышается также концентрация холестерина, липопротеинов и меди сыворотки крови.

Индикаторы цитолиза (аминотрансферазы, ЛДГ) в периоды обострений повышаются в 2-10 раз.

Индикаторы мезенхимально-воспалительного синдрома ( $\gamma$ -глобулин, тимоловая проба и др.) в начальных стадиях заболевания могут быть изменены мало. При развернутой клинической картине длительно текущего процесса изменения становятся более отчетливыми.

Признаки портальной гипертензии (варикозное расширение вен пищевода и др.) обычно появляются позднее, чем при распространенных формах ЦП.

К важным признакам ПБЦ относят повышение уровня IgM, обнаружение в сыворотке крови антител к митохондриям. Для ранней диагностики ПБЦ R. Klein и соавт. (1988) отдают предпочтение фракции M-9.

Для дифференциальной диагностики проводят эндоскопию двенадцатиперстной кишки (состояние большого дуоденального сосочка), УЗИ (калибр общего желчного

протока и состояние головки поджелудочной железы) и билиарную радионуклидную скintiграфию (темпы и характер заполнения общего желчного протока). Эти исследования помогают исключить подпеченочную желтуху и вторичный билиарный цирроз.

Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография. При ПБЦ крупные (особенно внепеченочные) протоки не изменены, при вторичном билиарном циррозе и других формах подпеченочной желтухи в них определяется препятствие.

### **Дифференциальная диагностика ПБЦ**

При дифференциальной диагностике ПБЦ следует учитывать возможность еще двух редких заболеваний (первичный склерозирующий холангит и доброкачественный семейный холестаз).

**Первичный склерозирующий холангит.** Этиология неясна, большинство больных страдают неспецифическим язвенным колитом. Мужчины болеют вдвое чаще женщин. Основной клинический симптом - интермиттирующая желтуха, нередко протекающая с ознобом и лихорадкой. Атаки желтухи могут продолжаться неделями и месяцами. При функциональном обследовании выявляют четкий холестатический синдром с повышением концентрации IgM сыворотки крови. При ретроградной или чрезкожной холангиографии видно чередование сужения и расширения крупных желчных протоков. Диагноз достоверен при отсутствии в анамнезе операции на желчных путях.

**Доброкачественный рецидивирующий семейный холестаз** (синдром Саммерскилла). Генетически обусловленное заболевание, связанное с нарушением обмена желчных кислот. Проявляется длительными (до 3-4 мес.) эпизодами холестаза. Крупные внепеченочные пути не изменены. В начале болезни дифференциация от ПБЦ трудна, однако последующее течение болезни облегчает диагностику. Для заболевания характерны периоды относительного благополучия (1/2-3 года), когда желтуха исчезает, и большинство функциональных проб печени нормализуется, за исключением содержания желчных кислот. Синдром Саммерскилла чаще наблюдается у мужчин.

**Вторичный билиарный цирроз** возникает вследствие нарушения проходимости внепеченочных желчных путей. Основные клинические симптомы: желтуха, кожный зуд, стеаторея, остеопороз, кровоточивость, пигментация кожи, расчесы, нередко ксантомы, могут быть сосудистые "звездочки".

### **Веноокклюзионные циррозы**

Циррозы, развившиеся на фоне гепатопортального склероза (облитерирующей портальной венопатии печени или идиопатической портальной гипертензии). С помощью целиакографии и вторичной венопортграфии выявляют сравнительно небольшое расширение воротной вены при достаточно выраженном повышении давления в воротной вене и селезенке. Причиной является эндофлебит воротной вены. При ангиографических исследованиях нередко обнаруживают конусообразное сужение воротной вены в воротах печени.

При гистологическом исследовании пунктата печени выявляют мелкоузловой ЦП. Печень нормальных или уменьшенных размеров.

Флебо-портальные циррозы чаще проявляют себя повторными кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, болью в левом подреберье, связанной с периспленитом, или (у юношей) отставанием в развитии, сочетающемся с гиперспленизмом.

Печеночные знаки и желтуха обычно отсутствуют. На начальных этапах болезни значительно увеличена печень, край которой на 5-8 см выступает из-под реберной дуги. Позднее размеры печени уменьшаются. В далеко зашедших случаях. Селезенка увели-

чена резко, выступает из-под края реберной дуги. Значительная спленомегалия относится к характерным признакам этого цирроза. Поэтому в случаях, когда у больного с распространенными формами ЦП отмечается резко выраженная спленомегалия, следует заподозрить присоединение тромбоза в системе воротной вены. Характерна и симптоматика гиперспленизма.

Гипербилирубинемия, как правило, отсутствует. Активность аминотрансфераз повышена в 1,5-2 раза. Более значительное повышение обычно свидетельствует о других причинах повреждения печени (сепсис, гнойно-резорбтивная лихорадка и др.). Индикаторы гепатодепрессии оказываются значительно измененными лишь после кровотечений. Гипергаммаглобулинемия и изменение тимоловой пробы появляются на поздних стадиях болезни.

**ЦП при синдроме Бадда-Киари.** Редкое заболевание, обусловленное затруднением оттока венозной крови в связи с тромбозом крупных печеночных вен. Этиология неясна. Типичные жалобы - боль в правом подреберье и увеличение живота. Часто отмечается лихорадка. Желтуха и печеночные знаки, как правило, отсутствуют или выражены незначительно. Печень резко увеличена, уплотнена, нижний край ее часто болезненный. Селезенка увеличена умеренно. Нередко наблюдается асцит. Функция печени нарушена нерезко.

При многоосевой радионуклидной скинтиграфии печени часто регистрируют дефекты накопления, которые нередко трудно отличить от опухолевых узлов. Границы этих дефектов накопления обычно нечетко очерчены, что позволяет их отличать от кист.

При УЗИ исследовании печени отмечается изменение печеночной и нижней полой вен, гипертрофия хвостатой доли печени, преимущественное поражение задних сегментов печени, что считают важными признаками заболевания.

#### **Недостаточность $\alpha_1$ -антитрипсина**

$\alpha_1$ -антитрипсин – гликопротеин, синтезируемый печенью, ингибирует трипсин. Основная его функция – подавление эластазы нейтрофилов, других протеаз, выделяемых при воспалительных процессах. Генетический дефект, приводящий к повреждению печени, связывают с наличием гомозиготного генотипа zz и снижением уровня  $\alpha_1$ -антитрипсина до 10-15 % нормы.

Морфологические изменения молекулы  $\alpha_1$ -антитрипсина ведут к нарушению выделения его из гепатоцита. Избыточное накопление  $\alpha_1$ -антитрипсина в гепатоците ведет к его деструкции.

Диагноз устанавливается у беременных на основании исследования генотипа zz в клетках амниотической жидкости.

У детей обнаруживают повреждение печени без выраженной воспалительной реакции, портальный фиброз. В клинической картине ЦП ведущим синдромом является портальная гипертензия. Обычно наступает смерть до 12-летнего возраста.

#### **Дифференциальная диагностика ЦП**

При высокоактивных формах нередко возникает необходимость дифференцировать ЦП от острого гепатита. Необходимо выяснить развивается ли острый гепатит на фоне интактной или на фоне измененной печени. В пользу ЦП свидетельствуют телеангиоэктазии, существенное уплотнение и неровность нижнего края печени, отчетливая спленомегалия, повышение уровня  $\gamma$ -глобулинов в сыворотке крови, задержка выделения бромсульфалеина, снижение содержания холинэстеразы в сыворотке крови, вари-



козное расширение вен пищевода или желудка, изменение радионуклидной скinti-граммы.

С хроническими гепатитами различие выявляют либо с помощью пункционной биопсии печени (регенераторные узлы, избыточный фиброз, инфильтраты и др.), либо лапароскопии (мелкобугристая печень в сочетании с признаками портальной гипертензии).

При дифференциации с опухолями печени проводят многоосевую радионуклидную скintiграфию и компьютерную томографию печени, что позволяет у 95-96% исключить опухоль печени и подтвердить диагноз ЦП.

Все более широкое распространение получает метод прицельной биопсии подозрительного участка печени под контролем УЗИ и компьютерной томографии. Положительные находки при однократной биопсии опухолевого узла регистрируются в 50-75%.

При развитии у больных ЦП крупных аденом диаметром до 2-3 см бывает трудно отличить их от гепатоцеллюлярной карциномы малых размеров. Биопсию этих узлов под контролем УЗИ и компьютерной томографии иногда выполнить очень трудно из-за глубинного расположения и относительно небольших размеров. В подобной ситуации важная, а иногда и решающая роль принадлежит результатам исследования  $\alpha$ -фетопротейна сыворотки крови. При стабильном увеличении его концентрации более 100 нг/мл развитие опухоли вероятно, при концентрации более 200 нг/мл, регистрируемой на протяжении 6 недель, диагноз гепатоцеллюлярной карциномы высоко вероятен, до 96%.

## **Лечение циррозов печени**

Изменения при циррозе печени необратимы. В связи с этим основные направления состоят в поддержании компенсации, купировании проявлений энцефалопатии, геморрагического синдрома, портальной гипертензии, осложнений.

Возможности этиотропной терапии при циррозе печени весьма ограничены. Показанием может быть высокая репликативная активность вируса В. Однако успех в лечении интерфероном больных хроническим вирусным гепатитом в стадии цирроза практически не регистрируется. Прекращение или уменьшение действия этиологического фактора теоретически возможно только при кардинальном или алкогольном циррозе.

### **Режим**

В стадии компенсации рационален перевод на работу, не связанную с тяжелым физическим трудом, длительными командировками, работой в ночное время.

В период декомпенсации необходим нестрогий постельный режим. При возникновении осложнений ограничения нагрузок могут быть более строгими.

### **Лечебное питание**

Больным с циррозом назначают диету № 5, 5-6 разовое питание. При развитии энцефалопатии содержание белка в пище необходимо уменьшить. При асците следует ограничить объем жидкости и соли.

### **Цирроз в стадии компенсации**

Необходимо соблюдение диеты, исключение тяжелых физических нагрузок, стрессов. В большинстве случаев применяют лишь витамины, гепатопротекторы, симптоматическую терапию.

### **Коррекция расстройств метаболизма**

Применяют витамины, метаболически активные вещества: рибоксин, липоевую кислоту, эссенциале, пиридоксальфосфат, кокарбоксилазу, цианокобаламин, витамин Е и др.

**Дезинтоксикационная терапия.** Наиболее часто используют гемодез, глюкозу, альбумин (при выраженной гипоальбуминемии).

**Устранение дисбактериоза.** Рационально устранить часто наблюдающийся дисбактериоз. Для этого применяют бифидумбактерин, колибактерин и др. препараты.

**Лечение преднизолоном** назначают при выраженных аутоиммунных проявлениях цирроза, активном вирусном гепатите, гиперспленизме. Обычная доза 15-30 мг в сутки. Длительность курса — от 3 месяцев до нескольких лет. При гиперспленизме курс короткий — около месяца. При аутоиммунных формах цирроза доза преднизолона составляет 30-40 мг в сутки. Лечение цирроза печени глюкокортикостероидами в стадии декомпенсации не показано.

### **Лечение цирроза печени делагиллом**

Делагил показан при умеренно выраженной активности цирроза. Назначают длительно, по 6-12 месяцев.

### **Лечение азатиоприном**

Назначают у части больных только в ранней стадии активного цирроза, при недостаточной эффективности глюкокортикостероидных средств.

### **Отечно-асцитический синдром**

Назначается гипонатриевая диета, верошпирон и фуросемид. Могут использовать комбинации верошпирона и урегита; верошпирона и триампура, дихлотиазида. При неэффективности лечения, выраженном асците выполняют парацентез с одновременным внутривенным введением альбумина. Для компенсации потерь белков рационально применять альбумин и свежемороженную плазму. В тяжелых случаях используется ультрафильтрация крови.

### **Лечение кровотечений из варикозно расширенных вен**

Строгий постельный режим. Холод на эпигастрий. Восстановление объема циркулирующей крови (полиглюкин, плазма, альбумин и др.). Для снижения портального давления используется внутривенное введение 1% раствора нитроглицерина, вазопрессина (20 ЕД в 100-200 мл 5 % раствора глюкозы). В качестве донатора факторов свертывания крови используется свежемороженая плазма. Кроме этого применяют 5% раствор аминокaproновой кислоты, контрикал, дицинон, переливание эритроцитарной массы.

Из хирургических методов применяют баллонную тампонаду варикозно расширенных вен, эндоскопическую склеротерапию (2% раствор тромбавара или варикоцида, 1-3% раствора этоксисклерола, цианакрилатов, фибринклебера в смеси с нодолиполом в соотношении 1:1), лазерную фотокоагуляцию. При их недостаточной эффективности применяют гастростомию с прошиванием вен пищевода и желудка.

**Предупреждение энцефалопатии и комы после кровотечения из вен пищевода.** Необходимо удаление крови из желудка, введение через зонд плохо всасывающихся антибиотиков (неомицина), препаратов, закисляющих содержимое кишечника (лактюлоза). В результате снижается образование аммиака, основного фактора, вызывающего энцефалопатию.

**Профилактика кровотечений из расширенных вен пищевода.** Для профилактики кровотечений из вен пищевода может применяться обзидан. При снижении минутного объема сердца, уменьшается печеночный кровоток, в связи, с чем снижается давление в портальной системе.

### **Лечение гиперспленизма**

Для стимуляции гемопоэза применяют нуклеиновокислый натрий, преднизолон. В качестве заместительной терапии используют переливания эритроцитарной или тромбоцитарной массы. Редко, но все же может проводиться спленэктомия.

### **Лечение инфекционных осложнений при циррозах**

При лечении инфекционных осложнений применяют антибиотики. Наиболее рационально использование тех, к которым чувствительна микрофлора и те, которые выводятся почками. В начале лечения наиболее часто используют комбинации препаратов широкого спектра действия: цефалоспорины + гентамицин + метронидазол или ампициллин + гентамицин и др.

### **Хирургическое лечение**

Выполняют операции, нацеленные на снижение выраженности портальной гипертензии: наложение порто-кавальных анастомозов, спленоренальный анастомоз без или с удалением селезенки, мезокавальные анастомозы. Основная цель – сброс крови из пищеводных вен с высоким давлением в системные вены с низким давлением. После таких операций частота кровотечений уменьшается, но летальность остается высокой. Повышается риск развития энцефалопатий. Как указывалось выше, возможно выполнение спленэктомии.

Могут выполняться операции наложения перитонеовенозного шунта, лимфове-нозного анастомоза между грудным лимфатическим протоком и яремной веной. Цель этих видов вмешательств – уменьшение давления в портальной системе.

При тяжелом течении циррозов печени, неэффективности лечебных мероприятий у больных хроническим гепатитом с циррозом печени выполняют трансплантацию печени. Выживаемость в течение 5 лет составляет 50-85 %.

### **Некоторые особенности лечения первичного билиарного цирроза печени**

Базисная терапия нацелена на подавление иммунных реакций и снижение активности образования фиброза печени, уменьшение холестаза.

Заключается в применении урсодезоксихолевой кислоты, азатиоприна или циклоспорина-А.

Могут быть применены глюкокортикостероидные средства, колхицин в дозе 1-1,2 мг в сутки. Колхицин обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом, назначается длительно.

Д-пеницилламин – тормозит синтез коллагена и обладает иммунодепрессивным действием, удаляет избытки меди.

### **Симптоматическая терапия**

**Кожный зуд.** Обусловлен повышением в крови желчных кислот, вызывающих раздражение окончаний кожных нервов.

Применяют:

Холестирамин – сорбент, увеличивающий выведение желчных кислот.

Рифампицин – повышает активность микросомальных ферментов, в связи, с чем увеличивается метаболизм желчных кислот и повышается их элиминация с мочой (хотя метод и описан, однако следует учитывать, что рифампицин является препаратом, который может вызвать гепатит).

Билигнин - тормозит реабсорбцию желчных кислот в кишечнике.

Активированный уголь и другие сорбенты – адсорбирует желчные кислоты в кишечнике.

Урсодезоксихолевая кислота применяется не только для базисной терапии, но и для купирования зуда. Конкурентно взаимодействуя с эндогенными желчными кислотами приводит значительному снижению их в крови.

Снижение зуда может достигаться путем применения и антигистаминных средств. Эффективность этой группы препаратов слабая.

Уменьшение содержания в крови желчных кислот и зуда может достигаться путем выполнения гемосорбции.

**Лечение печеночной остеодистрофии.** Развитие остеопороза сопровождается болями в костях, патологическими переломами, остеомалацией костей. Применяют кальция глюконат, витамин Д.

**Дезинтоксикационная терапия.** Применяют гемодез, раствор глюкозы, физиологический раствор и др. Может применяться гемосорбция.

**Пересадка печени.** Выполняется при неэффективности консервативного лечения, частых кровотечениях из расширенных вен пищевода. При терминальных состояниях неэффективна. Показатели выживаемости больных, достигнутые в Российском научном центре хирургии составляют 92%.

#### **Некоторые особенности лечения гепатолентикулярной дистрофии**

Необходима диета со сниженным содержанием меди (рыба, раки, бобовые, орехи, шампиньоны, куры, утки, баранина, колбасы и др.). Применяются препараты, связывающие медь и образующие растворимые соли, в связи, с чем увеличивается выведение ее из организма. Такими препаратами являются Д-пеницилламин, унитиол. Применение сульфата цинка может снизить поступление меди из кишечника.

### **Цирроз печени в классификации МКБ-10**

S K70.3	Алкогольный цирроз печени
S K71.7	Токсическое поражение печени с фиброзом и циррозом печени
R K74	Фиброз и цирроз печени
S K74.3	Первичный билиарный цирроз
S K74.4	Вторичный билиарный цирроз
S K74.5	Билиарный цирроз неуточненный
S K74.6	Другой и неуточненный цирроз печени.

## ПЕЧЕНОЧНАЯ КОМА

**Печеночная кома** (фульминантная, острейшая печеночная недостаточность) – расстройство функций центральной нервной системы, возникающее в связи с тяжелым поражением печени.

Фульминантная печеночная недостаточность – собирательный термин, отражающий несколько различных патологических состояний.

### Причины

- В 2/3 случаев – фульминантное течение вирусного гепатита. Наиболее часто вызывается вирусом гепатита В или комбинации его с вирусом гепатита Д. У беременных – вирусный гепатит Е.

- В 1/3 случаев фульминантная печеночная недостаточность связана с токсическими и лекарственными поражениями печени, метаболическими расстройствами.

Развитие комы характеризует трансформацию «чистой» формы печеночной недостаточности в гепатоцеребральную. Механизмы развития фульминантной печеночной недостаточности различны.

**Экзогенная печеночная кома.** Связана с всасыванием кишечных аутоксина. В физиологических условиях эти токсины обезвреживаются печенью. Из токсинов наиболее важны аммиак, фенол, индол, индикан, меркаптаны, низкомолекулярные жирные кислоты и др. В печени аммиак практически полностью превращается в мочевину, обезвреживаются и другие вещества. При нарушении функции печени эти токсины поступают в системный кровоток. В связи с тем, что нервная система наиболее чувствительная, прежде всего, выявляется церебротоксический эффект.

**Шунтовая печеночная кома.** Развивается чаще при декомпенсированных формах циррозов печени. По портокавальным анастомозам, кровь, содержащая токсины, прежде всего аммиак, поступает в системный кровоток, что вызывает поражение ЦНС.

**Кома, обусловленная массивным некрозом печени** (деструктивная, печеночно-клеточная кома). Возникает при фульминантном вирусном гепатите. Начавшись некроз бурно прогрессирует. Токсичные вещества образуются в основном в связи с аутолизом гепатоцитов. Регенерация печени не наступает или проходит чрезвычайно медленно. При этой форме патологии отмечаются токсины, которые активируют аутолиз и подавляют процессы регенерации.

Механизм церебротоксического действия связывают с действием ароматических аминокислот проходимых через гематоэнцефалический барьер и образованием октопамина и фенилэтанолamina. Эти вещества по своей структуре близки к медиаторам допамина и норадреналину. Накопление этих «ложных нейромедиаторов» приводит к нарушению передачи импульса в синапсах нервной системы. Значительно угнетает нейротрансмиссию и гаммааминобутировая кислота.

### Электролитная или гипокалиемическая печеночная кома

«Ложная» или «псевдокома». Причиной этой комы может быть неадекватное лечение мощными диуретиками. Развитие алкалоза может провоцировать повышение проницаемости, повышения функции анастомозов и увеличение поступления аммиака в головной мозг.

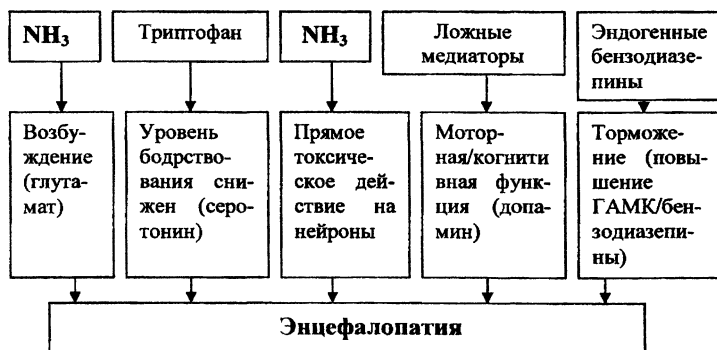
### Поражения ЦНС при печеночной коме

При печеночной коме отмечаются обратимая метаболическая энцефалопатия, отек мозга, а также хронические и необратимые структурные изменения в мозге.

Непосредственной причиной печеночной комы является снижение синтеза макроэргических соединений и нарушение окислительных процессов, снижение потребления глюкозы и кислорода, развитие церебральной гипоксии и гипогликемии.

Повышение проницаемости клеточных мембран приводит к расстройствам электролитного состава клеток. Нарушается pH вне- и внутриклеточной среды (внутриклеточный гипокалиемический ацидоз с сочетанием внеклеточного алкалоза).

### Механизм развития печеночной энцефалопатии



### Факторы, провоцирующие порто-системную энцефалопатию (по Н.П.Силивончик, 2000)

Факторы	Механизмы
Нагрузка пищевым белком Запор Желудочно-кишечное кровотечение Инфекции Переливание крови Азотемия Гипокалиемия	Повышенная продукция аммиака



Системный алкалоз Дегидратация: ограничение жидкости диуретический эффект избыточный парацетез диарея Артериальная гипотензия: кровотечение периферическая сосудистая дилатация Артериальная гипоксемия Анемия	Повышенная диффузия аммиака через гематоэнцефалический барьер Уменьшение метаболизма токсинов вследствие гипоксии печени
Прием бензодиазепинов Прием других психотропных лекарств	Эффект активации центральных ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов Присоединение эффекта депрессии ЦНС
Порто-системное шунтирование: спонтанное хирургическое	Уменьшение печеночного метаболизма вследствие шунтирования портальной крови
Прогрессирование повреждения паренхимы печени Развитие гепатомы	Уменьшение печеночного метаболизма токсинов вследствие снижения функциональных резервов печени

**Острую печеночную энцефалопатию в большинстве случаев провоцируют:**

- нарушения электролитного баланса под действием диуретиков, рвоты, диареи;
- кровотечения: из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка;
- психотропные вещества;
- алкоголь;
- инфекции, спонтанный бактериальный перитонит;
- запоры;
- богатая белками пища.

Под действием перечисленных факторов увеличивается содержание азотсодержащих продуктов в кишечнике, повышается кровоток через портальные анастомозы, подавляются психические функции, угнетается функция клеток печени.

Причинами ОПН могут быть вирусы гепатита А, В, С, D, E, G, а также вирусы герпеса, цитомегаловирус, вирус инфекционного мононуклеоза, простого и опоясывающего лишая, Коксаки, кори.

ОПН может вызывать и септицемия, развивающаяся при абсцессах печени и гнойном холангите, также может вести к ОПН.

Причиной ОПН могут быть медикаментозные средства, алкоголь, промышленные токсины, микотоксины и афлатоксины, сердечная недостаточность.

ОПН может быть первым клиническим проявлением болезни Вильсона-Коновалова, аутоиммунного гепатита, суперинфекции HDV на фоне хронического гепатита В.

#### **Темп развития печеночной комы**

**Выделяют**

- сверхострое течение ОПН (0–7 сут после возникновения желтухи),
- острое (8–28 сут),

- подострое (29 сут – 12 нед).

#### **Клинические проявления печеночной комы**

При печеночной энцефалопатии поражены все отделы головного мозга, поэтому клиническая картина представляет собой комплекс разных симптомов – расстройства сознания, личности, интеллекта и речи.

Распознавание печеночной комы связано, прежде всего, с контролем за состоянием психологического статуса больных. Одними из ранних симптомов является изменения возбудимости, заторможенности.

Появление хлопающего тремора, неустойчивость в позе Ремберга с вытянутыми руками, раздвинутыми и напряженными пальцами. Характерным является появление хаотичных подергиваний пальцев в боковом и вертикальном направлениях, крупным дрожанием мышц рук. Отмечается нарушение письма.

Используется интегральная оценка степени выраженности угнетения сознания по шкале Глазго (1974).

#### **Шкала Глазго для оценки степени угнетения сознания**

Критерии оценки	Характер реакции	Оценка в баллах
Открытие глаз	Спонтанное открывание	4
	В ответ на словесный приказ	3
	В ответ на болевое раздражение	2
	Отсутствует	1
Двигательная активность	Целенаправленный ответ на словесный приказ	6
	Целенаправленная в ответ на болевое раздражение (отдергивание конечностей)	5
	Патологически тонические сгибательные движения в ответ на болевое раздражение	3
	Целенаправленная в ответ на болевое раздражение ("отдергивание" со сгибанием конечностей)	4
	Патологические тонические разгибательные движения в ответ на болевое раздражение	2
	Отсутствие двигательной реакции в ответ на болевое раздражение	1
Словесные ответы	Сохраненность ориентировки, быстрые правильные ответы	5
	Спутанная речь	4
	Отдельные невнятные слова, неадекватные ответы	3
	Нечленораздельные звуки	2
	Отсутствие речи	1

Прекома I        - 13-14 баллов;  
 прекома II      - 11-12;  
 кома I            - 10 и меньше.

Выделяют 4 стадии прогрессирования нервно-психических нарушений, закономерно развивающиеся при фульминантных формах вирусного гепатита В, вирусных гепатитах другой этиологии.

#### Стадии печеночной комы

Стадии	Сознание	Функциональные пробы	Изменения ЭЭГ
Предвестники комы Прекома I	Сохранено, эйфория, возбуждение, снижение концентрации внимания, нарушения сна	Ошибки при выполнении простейших заданий	Непостоянны, слабо выражены
Сомноленция Прекома II	Спутанное, сонливость, апатия, заторможенность, периодически делирий	Неспособность выполнения умственных заданий, "хлопающий тремор"	Нарастание амплитуды, замедления ритма
Сопорозная (неглубокая кома) Кома I	Оглушенность с пробуждением после разной стимуляции	-	Снижение амплитуды при редком ритме
Глубокая кома с арефлексией Кома II	Полная утрата сознания	-	Снижение церебральной активности до полного ее отсутствия

#### Предвестники фульминантного гепатита В

- Прогрессирующее нарастание тяжести состояния больного.
- Изменение нервно-психического статуса больного с последовательным развитием фазы возбуждения и фазы заторможенности.
- В фазу возбуждения эйфория, головные боли, вегетативные расстройства, тошнота, рвота.
- На фоне сонливости, вялости приступы психомоторного возбуждения.
- Нарушения координации мелких движений.
- Ошибки при счете вслух.
- Хлопающий тремор в позе Ремберга.
- Снижение показателей шкалы Глазго (13-14 баллов).
- Изменения ЭЭГ с увеличением амплитуды зубцов и тенденций к урежению ритма.
- Боли и болезненность в правом подреберье.
- Уменьшение перкуторных размеров печени при динамическом наблюдении.
- Температурная реакция.
- Появление печеночного запаха изо рта (обусловлен присутствием в выдыхаемом воздухе метантиола, этантиола, диметилсульфоксида).
- Появление геморрагического синдрома.
- Учащение дыхания, повышение артериального давления (в связи с отеком головного мозга), почечной недостаточности.
- Нейтрофильный лейкоцитоз.

- Выраженное снижение уровня протромбина, альбумина, проакцелерина и др.

### **Осложнения печеночной комы**

Отмечаются у 70% больных с массивным некрозом печени.

- 1) Отек головного мозга - 25,2%
- 2) Массивные желудочно-кишечные кровотечения - 20,0%
- 3) Почечная недостаточность - 16,9%
- 4) Бактериальная суперинфекция - 8,4%.

### **Отек головного мозга**

Частое и наиболее грозное осложнение. Обнаруживают у 50-80 % больных. Отек головного мозга обусловлен гиперкапнией, гипоксией. Прогрессирующее повышение черепномозгового давления вызывает отек мозжечка и угрозу вклинивания ствола мозга в большое затылочное отверстие.

Диагностическое значение имеют сильные головные боли и головокружения, усиливающиеся при малейшем движении, перемене тела, повторная рвота не приносящая облегчения. Прогрессируют расстройство дыхания тахипноз, нарушения ритма. При обследовании отмечается отчетливая ригидность мышц затылка.

### **Желудочно-кишечные кровотечения**

В печени синтезируется практически все факторы свертывания крови за исключением VIII, ингибиторов коагуляции и фибринолиза. При развитии массивного некроза гепатоцитов быстро развиваются тяжелые нарушения свертывания крови, проявляющиеся массивными кровотечениями.

Поступление продуктов распада гепатоцитов в кровь, токсинов желудочно-кишечного тракта способствуют развитию ДВС.

При цитолизе гепатоцитов, в кровь поступает большое количество тканевых активаторов свертывания крови, снижается синтез факторов свертывания, повреждается сосудистая стенка. В итоге отмечается повышение агрегации тромбоцитов, образования фибрина, а затем и его снижение, активации свертывания крови в сосудах и микротромбоз с последующей дисфункцией жизненно важных органов. Истощение продукции факторов свертываемости, снижение продукции и повышение потребления тромбоцитов, расстройства функции эндотелия, являются важными элементами патогенеза кровотечений при печеночной коме.

Важными критериями ДВС являются снижение уровня тромбоцитов менее  $100 \cdot 10^9/\text{л}$  и гипофибринемия менее 1500 мг/л, повышение продуктов деградации фибриногена.

### **Острая почечная недостаточность**

Обусловлена вазоконстрикцией, снижением почечного кровотока интоксикацией и развитием острым некрозом почечных канальцев. Снижение диуреза 35-45 мл/час - олигурия, менее 15-20 мл/час - олигоанурия. При развитии олигоанурии отмечается жажда, сухость во рту, клиника отека легких, отека головного мозга.

В крови отмечается повышение уровня мочевины, креатинина, остаточного азота, повышение уровня калия в крови.

### **Генерализованная вторичная инфекция**

У больных фульминантным гепатитом значительно снижена сопротивляемость организма, подавлены защитные механизмы, что способствует присоединению генерализованной инфекции.

Возникают пиелонефриты, бронхиты, синуситы, фарингиты и др. инфекционные осложнения, сепсис.

Характерна слабая выраженность симптоматики, отсутствие лейкоцитоза, новой волны лихорадки.

### **Дифференциальный диагноз**

Дифференциальный диагноз острой печеночной недостаточности часто вызывает значительные трудности, если заболевание печени ранее протекало латентно.

**Нарушение мозгового кровообращения**, несмотря на отсутствие у больных симптомов очагового поражения ЦНС. В развернутых стадиях ПЭ могут выявляться рефлексы подошвенного разгибания или усиление глубоких сухожильных рефлексов, но очаговая симптоматика анатомически непостоянна.

Особенно опасно ошибочное применение в этих случаях диуретических и психотропных средств. Большую роль для разграничения этих состояний играют исследование глазного дна, эхомография.

**Внутричерепные инфекции** (абсцесс мозга, субдуральная эмпиема, туберкулема) и менингеальные нарушения могут быть идентифицированы с помощью исследования цереброспинальной жидкости.

Основную клиническую симптоматику ПЭ невозможно отличить от других **метаболических нарушений** (уремия, гиперкалния, гипокалиемия). Выяснение истории болезни, осмотр и биохимические исследования помогают выявлению заболевания печени, портальной гипертензии или портосистемного шунта и, следовательно, определению печеночной природы энцефалопатии.

**Токсическая энцефалопатия** при отсутствии сведений о приеме пищи, лекарств может быть диагностирована на основании выявления токсичных веществ в крови. Наиболее частой причиной диагностических ошибок при разграничении с ПЭ является острая и **хроническая алкогольная интоксикация** – синдромы Вернике и Корсакова.

При алкогольной интоксикации почти всегда имеют место симптомы нарушения функции вегетативной нервной системы: чувство мучительного беспокойства, нетерпеливость, озноб, лихорадка, профузное потоотделение; при этом апатия, сонливость могут быть выражены в значительно меньшей степени. Основные трудности возникают в необходимости проведения седативной терапии, которая противопоказана больным с ПЭ.

### **Лечение**

Лечение больных в период печеночной комы представляет трудную проблему. Успех лечебных мероприятий во многом зависит, насколько рано начаты лечебные мероприятия.

Необходимо обеспечить тщательное наблюдение за состоянием больного: контроль за ЧСС, АД, состоянием неврологического и психического статуса, температурой тела, размерами печени, объемом употребленной и выведенной жидкости, диурезом, основными электролитами, мочевиной, креатинином, протромбином и др.

Для обеспечения адекватного лечения и наблюдения следует установить подключичный катетер, катетеризировать мочевой пузырь, установить дуоденальный зонд.

#### **Устранение провоцирующих факторов**

У 70-80 % больных удается установить ряд факторов, способствующих появлению комы. Устранение их необходимо для предотвращения прогрессирования комы, а иногда и обеспечивает ее устранению.

#### **Диета**

Мероприятия должны быть направлены на предупреждение образования аммиака и других токсинов в кишечнике. При массивном некрозе печени значительно снижают белок до 10-20 г в сутки или даже полностью исключают его из диеты. При нарушении сознания проводят питание через зонд. Общий калораж должен составлять 2500 ккал в сутки. Продукты: манная каша, сок фруктовый, картофельное пюре, раствор глюкозы. После купирования комы количество белка в рационе должно медленно повышаться до физиологической нормы.

#### **Глюкокортикостероидные гормоны**

Эффективность препаратов этой группы объясняется наличием выраженного иммунного компонента в механизмах цитолиза гепатоцитов. Обычная доза преднизолона 200-250 мг, кортизола 1000-1500 мг. Препараты этой группы противопоказаны при продолжающейся репликации вируса HBV, так как могут способствовать активации инфекционного процесса.

#### **Интерферон**

Возможно применение его в период прекомы. При массивных некрозах глубокой коме возможности этиотропной терапии практически исчерпаны. Применение интерферонов может способствовать повышению цитолиза и усугублению комы.

#### **Острое психомоторное возбуждение**

Назначают натрия оксибутират в дозе 50-120 мг/кг. Можно применить седуксен, мирозепам. Нерационально применение морфинов, барбитуратов, аминазина. Эти средства могут усугублять коматозное состояние. При угнетении дыхательного центра в результате применения этих средств необходимо аппаратное дыхание.

#### **Предупреждение кишечной аутоинтоксикации**

Исключение белка из пищи.

Промывание желудка.

Очистительные клизмы.

Плохо всасывающиеся антибиотики через зонд (неомицина сульфат, канамицин). Эти препараты подавляют кишечную микрофлору, в связи с чем снижается образование аммиака, уменьшается токсическое поражение ЦНС.

Лактулоза. Этот дисахарид практически не всасывается в тонком кишечнике, а в толстом гидролизруется с образованием молочной кислоты. При снижении pH уменьшается активность микрофлоры кишечника, образующей аммиак. Применяется по 30 мл через 4-6 часов.

### **Повышение метаболизма аммиака в тканях**

Применяют вещества, усиливающие превращение аммиака в мочевины и глутамин. Таковыми являются гепатил, орнитетил. Вводятся внутривенно в дозе 20-40 г в сутки или внутрь по 10-20 г.

### **Инфузионная терапия**

С целью дезинтоксикации применяют 5% раствор глюкозы, гемодез, реополиглюкин и др. Для коррекции гипогликемии – 20-40 % раствор глюкозы. При больших объемах вводимой глюкозы необходимо корректировать уровень калия крови.

Солевые растворы: физиологический раствор, трисоль, ацесоль и др.

Для парентерального питания применяют аминокислотные смеси (аминостерил, аминопед, гепатамин, гепастерил и др.).

Плазма и ее препараты. Применяют цельную плазму, особенно при развитии ДВС. При выраженной гипоальбуминемии внутривенно вводят раствор альбумина.

При кровотечениях вводят плазмозамещающие средства.

### **Коррекция гипоксии**

Прогрессирование дыхательной недостаточности и гипоксии мозга может способствовать углублению комы. Для коррекции наиболее рационально проведение оксигенотерапии, помещение больного в барокамеру (в стадии прекомы).

### **Отек головного мозга**

Применяют в основном осмодиуретики (маннитол). Салуретики применять нерационально, так как они могут вызвать гипокалиемию, алкалоз и прогрессирование комы. Рационально назначить большие дозы ГКС (дексаметазон, так как он проходит гематоэнцефалический барьер). Высококонцентрированные растворы глюкозы. Снижение повреждений головного мозга может достигаться путем охлаждения головного мозга.

### **Массивные желудочно-кишечные кровотечения**

При ДВС необходимо, прежде всего, купировать цитолиз (если это возможно). В фазе гипокоагуляции не назначается гепарин. Рационально применение дезагрегантов и реополиглюкина. Возможно применение инфузии простагландина E<sub>2</sub>. Для снижения активности протеаз назначают контрикал или трасилол.

Для купирования кровотечений может быть использована эpsilon-аминокапроновая кислота. Вводится она через зонд. Необходим холод на живот, введение холодной жидкости через зонд. С целью замещения потерь компонентов плазмы вводится свежемороженая плазма.

Для восстановления ОЦК струйно вводится полиглюкин. При кровотечениях из варикозно расширенных вен применяют питуитрин. При выраженной тромбоцитопении вводят 5-6 доз тромбоцитарной массы.

Для предупреждения кровотечений у больных циррозом печени можно использовать блокаторы H<sub>2</sub> рецепторов и антациды.

### **Острая почечная недостаточность**

Для коррекции ишемии почки может использоваться дофамин в виде внутривенной инфузии в дозе 5-20 мкг/кг/мин.

Могут использоваться энтеросорбенты, леспенефрил, сифонные клизмы.

Однако более эффективны гемодиализ, гемосорбция, плазмаферез.

Применение больших дозировок салуретиков опасно в связи с усилением алкалоза и гипокалиемии с последующим углублением комы.

#### **Инфекционные осложнения**

Применяют малотоксичные антибиотики: ампициллин, цефалоспорины и др., средства для лечения кандидоза - флуконазол и др.

#### **Ингибиторы ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов**

Препараты этой группы применяют преимущественно в случаях спровоцированных приемом бензодиазепинов. Назначают флумазенил (anexate). Начальная доза 0,3 мг, суммарно до 2 мг в сутки.

#### **Пересадка печени**

Показана тем больным, у которых лечебные мероприятия малоэффективны, отсутствуют тяжелые поражения других органов и систем.

#### **Профилактика энцефалопатии**

Направлена, прежде всего, на предотвращение действия провоцирующих факторов (см. выше) и предупреждение повреждения паренхимы печени в связи с действием алкоголя и большого количества лекарств.



## ОСТРЫЙ ПИЕЛОНЕФРИТ

Пиелонефрит - воспалительное заболевание почек (или одной почки) инфекционного происхождения с преимущественной локализацией патологического процесса в интерстициальной ткани и поражением чашечно-лоханочной системы.

Острый пиелонефрит наблюдается у 14 % больных с заболеваниями почек, встречается у 3% беременных. В возрасте 2-15 лет девочки болеют в 6 раз чаще. Среди пожилых людей чаще болеют мужчины.

### Этиология

Основной причиной пиелонефрита является инфекция. Наиболее часто - кишечная палочка (50-86%); несколько реже - стафилококк, вульгарный протей, клебсиелла и псевдомонс; еще реже - энтерококк, стрептококк и другие бактерии. Пиелонефрит может быть следствием инфицирования мочевыводящих путей и почек либо одним видом микробов, либо смешанной микрофлорой. В моче больных острым пиелонефритом обнаруживают преимущественно чистую культуру кишечной палочки, а при хроническом - смешанную микрофлору. В последние годы наиболее частым возбудителем этого заболевания является стафилококк и его штаммы, резистентные ко многим противомикробным средствам. Нередко, особенно при хроническом течении заболевания, под влиянием лечения может меняться не только чувствительность.

Источниками инфекции могут быть кариозные зубы, хронический тонзиллит, фурункулез, панариций, мастит, остеомиелит, холецистит, уретрит, цистит, простатит, аднексит, парапроктит и др.

Проникновение инфекции в почечную ткань возможно гематогенным (нисходящим), уrogenным (восходящим) и лимфогенным путем.

При распространении инфекции восходящим путем в воспалительный процесс вначале вовлекается лоханочно-чашечная система, затем - межуточная ткань почек. В случае гематогенного пути проникновения инфекции раньше поражается интерстициальная ткань, а затем воспалительный процесс распространяется на чашечки и лоханки. Развитие пузырно-мочеточниковых рефлюксов способствует возникновению пиелонефрита. В подавляющем большинстве случаев поражается одна почка.

**Варианты течения:** апостематозный нефрит, абсцесс, карбункул почек, некротический папиллит.

### Наиболее важные причины пиелонефрита

В большинстве случаев развитие пиелонефрита связывают с окклюзией мочевых путей, возникновением пузырно-мочеточниковых рефлюксов. Возникновение восходящей инфекции сопровождается развитием пиелонефрита.

Возникновению пиелонефрита способствуют и некоторые общие заболевания, особенно хронические (сахарный диабет, ревматоидный артрит, туберкулез, заболевания печени, гломерулонефрит и др.), а у женщин - длительное употребление оральных контрацептивных препаратов.

### Факторы, предрасполагающие к развитию пиелонефрита:

- Короткая широкая уретра у женщин.

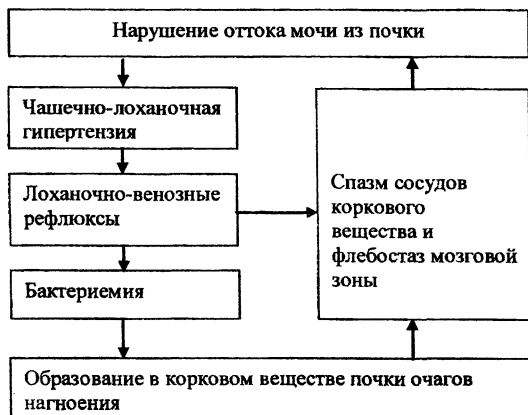
- Интенсивная половая жизнь.
- Использование с контрацептивной целью диафрагмы и спермицидов, способствующих колонизации *E. coli*.
- Отсроченное посткоитальное мочеиспускание.
- Гомосексуальные контакты
- Нерегулярный туалет мужских половых органов.
- Недостаточность местного иммунитета – снижение продукции IgA.
- Наличие генетически детерминированных Р-рецепторов и повышенная их плотность на поверхности уроэпителия, которые позволяют фиксироваться уропатогенным микробам и образовывать колонии.
- «Несекреторы» – люди, у которых отсутствует секреция слизистой оболочкой фукозилтрансферазы, фермента, блокирующего фиксацию микробов на поверхности уроэпителия.
- Анатомические или функциональные расстройства, ведущие к нарушению оттока мочи (в т.ч., инструментальные манипуляции).

### Патогенез пиелонефрита

Наиболее изучен патогенез ПН, вызванного *E. coli*. Микроорганизм выделяет ряд факторов, позволяющих вызвать повреждение ткани и способствовать хронизации воспалительного процесса.

1. Адгезины, находясь на поверхности *E. coli*. Они ответственны за обратимую и стойкую адгезию микроорганизма на поверхности слизистой мочевыводящих путей.
2. Штаммы имеющие рар-пили, с помощью которых *E. coli* прикрепляется к особым рецепторам эпителия почечных каналов. При I типе пилей *E. coli* вызывает более тяжелое поражение почечной ткани, фиброз, атрофию канальцев.
3. О-антиген *E. coli*. Эффект его связан с липидом А. Липид А индуцирует воспаление, а также способствует снижению тонуса гладкой мускулатуры мочевыводящих путей и возникновению рефлюксов.
4. Цитокины и бактериальные эндотоксины стимулируют синтез адреномедулина, который вызывает релаксацию гладкой мускулатуры органов мочеотделения.
5. *E. coli* способна выживать в условиях меняющейся осмолярности.
6. Непосредственное поражение ткани почек вызывает  $\alpha$ -гемолизин и цитотоксический фактор I типа.
7. Развитию пиелонефрита способствует и гидрофобность поверхности молекулы *E. coli*.
8. Обсуждается возможность внутриклеточного паразитирования *E. coli* при пиелонефритах.

### Патогенез острого пиелонефрита



Другие микроорганизмы, вызывающие пиелонефрит также обладают факторами адгезии, повреждения и персистенции.

В присутствии *E. coli* отмечается местный и общий гуморальный ответ. Под воздействием хематоксического фактора привлекаются полиморфно-ядерные клетки и макрофаги, лимфоциты. Продуцируются цитокины, лизосомальные ферменты, медиаторы воспаления, свободные радикалы кислорода, оксид азота. Под влиянием биологически активных веществ повреждается ткань почки.

В 96 % случаев острый пиелонефрит односторонний, в 4 % - двухсторонний. В связи с нарушением гемо- и уродинамики на противоположной стороне развивается аналогичный процесс. Обычно воспалительный процесс в противоположной почке развивается к концу 3-4 суток.

**Морфологически** острый пиелонефрит может протекать в виде серозного и гнойного воспалительного процесса.

**Для серозного пиелонефрита** характерны очаговость и полиморфность поражения. Очаги воспалительной инфильтрации чередуются с участками неизменной почечной ткани. Отмечается отек межтубулярной ткани со сдавлением почечных канальцев.

**Острый гнойный пиелонефрит** проявляется в виде гнойничкового (апостематозного) нефрита, солитарного абсцесса и карбункула почки.

**При апостематозном нефрите** и гематогенном пути распространения инфекции множественные гнойнички величиной от булавочной головки до горошины вначале образуются в корковом, а затем в мозговом веществе почки.

Сливаясь между собой, мелкие гнойнички образуют более крупный гнойник - солитарный абсцесс.

**Карбункул почки** представляет собой крупный гнойник, величиной от чечевичного зерна до размеров куриного яйца, состоящий на разрезе из нескольких или многих, сливающихся между собой, мелких гнойничков. Перечисленные варианты острого

гнойного пиелонефрита представляют собой различные стадии одного и того же гной-ного процесса.

### **Клиническая картина**

В типичных случаях характерна триада симптомов:

- озноб с последующим повышением температуры,
- дизурические явления
- боли в области поясницы (с обеих сторон при двустороннем и с одной - при одностороннем пиелонефрите).

Часто в начале заболевания отмечается симптоматика острого цистита, учащенное и болезненное мочеиспускание.

Характерно значительное повышение температуры тела, иногда до  $39-42^{\circ}\text{C}$ , ознобы, потливость, боли в мышцах, артралгии, слабость, вялость, тошнота, рвота.

Типично появление боли в пояснице. Характер ее различный, от тупой до острой, весьма сильной.

В ряде случаев учащение мочеотделения сопровождается дегидратацией (сухая кожа и слизистые, снижение тургора кожи).

При обследовании в области поясницы пальпаторно обнаруживают болезненность, напряжение мышц, болезненность при поколачивании. Локальное болезненное напряжение мышц выявляется при сравнительной пальпации в области поясницы и подреберьях. Напряжение мышц не является ранним симптомом и на фоне высокой температуры и ознобов скорее свидетельствует о гнойно-некротических изменениях. Иногда пальпируется увеличенная болезненная почка. При переходе серозного воспаления в гнойное может появиться напряжение мышц передней брюшной стенки.

**Инфекционно-токсический шок у больных с острым пиелонефритом.** Наблюдается примерно у 10% больных, чаще у пожилых. Характерна резкая тахикардия, снижение АД до 80-70 мм рт. ст., клубочковой фильтрации, олигоурия или анурия.

**Гнойный пиелонефрит** протекает значительно тяжелее серозного, иногда в виде уросепсиса и бактериемического шока. Ознобы могут быть потрясающими с последующим повышением температуры до  $39-40^{\circ}\text{C}$ , обильным потоотделением повторяются ежедневно или по несколько раз в сутки. Иногда температура гектического типа с суточными колебаниями до  $1-2^{\circ}\text{C}$  и более. Температура может оставаться и стойко повышенной.

Повторное гектическое повышение температуры через определенные промежутки времени может быть обусловлено появлением новых гнойничков (у больных апостематозным пиелонефритом) или образованием нового солитарного абсцесса.

**Местные симптомы острого пиелонефрита** (боли в поясничной области, дизурические явления, изменения в моче) не всегда появляются в начале заболевания и могут иметь различную степень выраженности. В начале заболевания боли в поясничной области или в верхней половине живота носят неопределенный характер. Лишь спустя 2-3 дня они четко локализируются в области правой или левой почки, часто с иррадиацией в правое или левое подреберье, в паховую область, в половые органы, усиливаются по ночам, при кашле, движении соответствующей ногой. У некоторых больных в первые дни заболевания боли могут вообще отсутствовать и появляются лишь через 3-5, а иногда и через 10-14 дней. Отмечается, хотя и не всегда, болезненность в пояснице при

поколачивании, болезненность и защитное напряжение мышц живота на стороне пораженной почки.

Если гнойник локализуется на передней поверхности почки, возможно вовлечение в воспалительный процесс брюшины с развитием перитонеальных симптомов. Наличие сильных болей в сочетании с симптомами раздражения брюшины нередко способствуют ошибочной диагностике аппендицита, острого холецистита, панкреатита, прободной язвы желудка и т.п., особенно если дизурические явления и патологические изменения в моче отсутствуют, как это нередко бывает в первые дни заболевания или при блокировании почки. При наличии учащенного и болезненного мочеиспускания диагностика пиелонефрита упрощается.

При распространении воспаления на околопочечную клетчатку и клетчатку забрюшинного пространства возникает спазм поясничной мышцы. В связи с чем появляется симптом вынужденного сгибания ноги в тазобедренном и коленном суставах, приведения ноги к туловищу (псоас-синдром).

### **Особенности острого пиелонефрита у пожилых людей**

Клинические проявления в значительной мере зависят от сопутствующих заболеваний и тяжести состояния пациента.

При кахексии и значительной ослабленности даже гнойный нефрит, паранефрит может протекать мало- или бессимптомно.

### **Особенности острого пиелонефрита у беременных**

Основные причины – нарушения уродинамики в связи с уровня изменением гормонов в крови и активности рецепторного аппарата мочевых путей. Чаще развивается пиелонефрит правой почки. Более частое поражение правой почки объясняется тесной анатомической связью правого мочеточника с маткой и варикозно измененной правой яичниковой веной, располагающейся в одном фасциальном футляре с мочеточником.

Пиелонефриты протекают малосимптомно, чаще у беременных первый раз. Гнойные формы редки. Однако если возник, то течет тяжело с инфекционно-токсическим шоком и почечной недостаточностью. Возникает чаще на 24-40 неделях беременности. После родов пиелонефриты чаще на 4-12 день.

### **Осложнения**

Течение острого пиелонефрита может осложниться:

- паранефритом (19,3%),
- поддиафрагмальным абсцессом,
- некрозом сосочков почек с развитием острой почечной недостаточности,
- бактериемическим шоком (10,3%),
- гепаторенальным синдромом,
- перитонитом,
- артериальной гипертензией.

### **Лабораторная диагностика**

Наиболее характерна бактериурия и лейкоцитурия. Для подтверждения диагноза имеет значение лишь обнаружение бактерийурии, не менее 50-100 тыс. микробных тел в 1 мл мочи. Возможно появление гиалиновых и лейкоцитарных цилиндров. Протеинурия в большинстве случаев не превышает 1,0 г/л. Редко достигает 2-3 г/л. Лейкоцитурия часто столь выражена, что лейкоциты покрывают все поля зрения, обнаруживаются скоплениями. Отсутствует лейкоцитурия при локализации воспалительного процесса

только в корковом слое почки либо при обтурации мочеточника при одностороннем поражении.

Эритроцитурия наблюдается преимущественно в виде микрогематурии, реже - макрогематурии при некрозе почечных сосочков, калькулезном пиелонефрите.

Макрогематурия характерна для почечной колики или при папиллонекрозе.

В крови выявляется лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, появление токсической зернистости нейтрофилов. СОЭ повышена.

#### **Дополнительные методы обследования**

**Хромоцистоскопия.** Позволяет оценить степень нарушения пассажа мочи из верхних мочевых путей и определить показания к катетеризации мочеточника.

**Обзорная урография.** Позволяет обнаружить место обструкции мочевых путей, оценить состояние чашечно-лоханочной системы.

**Экскреторная урография** позволяет выявить конкременты, которые не обнаруживаются на обзорной урограмме, различные аномалии развития почек и мочевых путей, пиелозктазию, состояние чашечек и мочеточников. При карбункуле почки или выраженной воспалительной инфильтрации отмечается сдавление чашечек и лоханки, их деформация, сужение, иногда ампутация одной или нескольких чашечек.

**Ультразвуковое обследование.** Также позволяет обнаружить камень и уточнить его локализацию, оценить состояние чашечно-лоханочной системы. Кроме этого, обнаружение округлого образования позволяет диагностировать карбункул почки. Образование рядом с почкой - паранефральный абсцесс.

**Компьютерная томография.** Позволяет выявить изменения чашечно-лоханочной системы, наличие конкрементов, состояние чашечно-лоханочной системы и мочеточников, размеры почек, состояние паранефральной клетчатки.

#### **Диагноз острого пиелонефрита**

Обычно не представляет значительных трудностей в связи с отчетливой клинической картиной заболевания.

Проблемы чаще возникают у детей и у людей старческого возраста. Часто возникает необходимость дифференцировать острый пиелонефрит от сальмонеллеза, пищевой токсикоинфекции, аппендицита, холецистита, аднексита.

Трудности возникают при дифференциальной диагностике между острым пиелонефритом и сепсисом, поскольку поражение почек может быть одной из локализаций местных проявлений сепсиса.

При остром пиелонефрите могут наблюдаться симптомы «острого живота» с болями, симулирующими острый холецистит, панкреатит, аппендицит, прободную язву желудка или 12-перстной кишки, другие острые заболевания органов брюшной полости.

При латентном течении острого пиелонефрита возникают трудности в дифференциальной диагностике с острым или хроническим гломерулонефритом, проявляющимся только изолированным мочевым синдромом.

#### **Лечение больных острым пиелонефритом**

Больные госпитализируются в урологическое отделение, а при отсутствии нарушений мочеотделения - в нефрологическое или терапевтическое.

Необходимо устранить причины нарушения оттока мочи, в противном случае лечение практически неэффективно. Это достигается дренированием почки мочеточниковым катетером или катетером-стендом. Устанавливаются они эндоскопическим путем.

В отдельных случаях, при невозможности катетеризации может выполняться пункционная нефростомия под контролем ультразвукового исследования.

Диета должна быть с достаточным содержанием белков, жиров и углеводов, достаточно калорийной, высоко витаминизированной. Необходимо исключить острые блюда, мясные навары, алкогольные напитки, вкусовые приправы. Суточное количество поваренной соли должно быть 6-10 г.

С целью дезинтоксикации необходимо обильное питье (2-2,5 л). При невозможности приема жидкости внутрь внутривенно вводится гемодез, реополиглюкин, физиологический раствор.

#### **Антибиотики**

Используется пенициллин в суточной дозе 4-6 млн. ЕД, в тяжелых случаях - до 8-12 млн. ЕД и более, полусинтетические препараты пенициллинового ряда - ампициллин, оксациллин, метициллин и др.

При колибациллярной инфекции эффективны сукцинат левомицетина (по 0,5 г 3 раза в сутки внутримышечно или внутривенно), гентамицин (по 80 мг 3 раза в сутки). При устойчивой микрофлоре применяют цефалоспорины, фторхинолоны.

При тяжелом течении пиелонефрита антибактериальные препараты следует назначать внутривенно, предпочтительнее цефалоспорины 3 или 4 поколения, карбопенициллины, уреидопенициллины в сочетании с внутривенным введением аминогликозидов, монобактамы (азтреонам), карбапенемы.

У беременных следует учитывать возможные токсические эффекты антибиотиков на плод, в связи с чем используются наименее токсичные из них.

#### **Использование антимикробных препаратов у беременных (по Ю.Аляеву и др., 2001)**

Срок беременности	Лекарственные средства
1-3 мес.	Пенициллин, линкомицин, цефалоспорины
4-8 мес.	Пенициллин, линкомицин, цефалоспорины, фузидин, сульфаниламиды, нитрофураны, невиврамон, эритромицин
Последние недели	Пенициллин, линкомицин, цефалоспорины, фузидин, эритромицин

#### **Нитрофураны**

Применяют фурагин, фурадонин, фуразолин и другие. К ним чувствительна как грамотрицательная, так и грамположительная микрофлора. Назначаются внутрь по 0,1-0,15 г 3-4 раза в сутки в течение 8-10 дней, а при необходимости усилить терапевтический эффект - и внутривенно.

Используются и препараты налидиксовой кислоты (неграм, невиврамон) в дозе от 0,1 до 1,0 г 4 раза в сутки длительно (до 10-14 дней), к действию которых чувствительна обычно грамотрицательная микрофлора и, в частности, кишечная палочка. Широко применяется 5-НОК (нитроксолин), обладающий широким спектром действия и высокой противомикробной активностью. К нему чувствительны практически все известные бактерии, которые могут быть причиной пиелонефрита.

В связи с большой частотой рецидивов острого пиелонефрита и с целью предупреждения перехода его в хронический, необходимо проводить повторные курсы анти-

бактериальной терапии в условиях стационара, либо длительное амбулаторное лечение (не менее 6 месяцев).

### **Гепарин**

Назначается с целью коррекции нарушений микроциркуляции, предупреждения тромбообразования. Назначают в дозе 1000-1500 ЕД подкожно 4 раза в сутки. Длительность применения обычно 10-12 дней.

### **Оперативное лечение**

Отсутствие эффекта от консервативной терапии в течение 1-1,5 суток на фоне восстановленного оттока мочи, появление признаков гнойно-некротических изменений паренхимы, являются показанием для оперативного лечения.

Оперативное лечение заключается в обнажении почки, снятии фиброзной капсулы, рассечении апостем или карбункулов на ее поверхности, выполнении нефростомии. В редких случаях, при множественных или больших карбункулах, диффузном апостематозном нефрите, почка удаляется.



**Лечебно-диагностический алгоритм действий при остром пиелонефрите (по Ю.Аляеву и др., 2001)**



### **Прогноз**

Раннее распознавание острого пиелонефрита, адекватное лечение, в том числе и оперативное, обеспечивает выздоровление почти у 90 % больных. Однако у части больных острый пиелонефрит принимает хроническое течение.

### Классификация тубулоинтерстициальных болезней почек в МКБ-10

В	ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (N10-N16)
R N10	Острый тубулоинтерстициальный нефрит
R N11	Хронический тубулоинтерстициальный нефрит
S N11.0	Необструктивный хронический пиелонефрит, связанный с рефлюксом
S N11.1	Хронический обструктивный пиелонефрит
S N11.8	Другие хронические тубулоинтерстициальные нефриты
S N11.9	Хронический тубулоинтерстициальный нефрит неуточненный
R N12	Тубулоинтерстициальный нефрит, не уточненный как острый или хронический
R N13	Обструктивная уропатия и рефлюкс-уропатия
S N13.6	Пионефроз

## **ХРОНИЧЕСКИЙ ПИЕЛОНЕФРИТ**

Хронический пиелонефрит (ХП) – хроническое воспалительное заболевание почек (или одной почки) инфекционного происхождения с преимущественной локализацией патологического процесса в интерстициальной ткани и чашечно-лоханочной системе.

Наиболее часто, хронический пиелонефрит является следствием неизлеченного либо недиагностированного острого пиелонефрита.

О хроническом пиелонефрите говорят в тех случаях, когда в течение 2-3 месяцев не наступает выздоровления от острого пиелонефрита. Возможно развитие первично-хронического пиелонефрита.

### **Эпидемиология**

Пиелонефрит является весьма распространенным заболеванием и встречается у 100 человек на 100 тыс. населения. Женщины до 40 лет заболевают чаще мужчин (до 75 % случаев). После 50 лет чаще болеют мужчины.

Среди больных терапевтических отделений больные с пиелонефритом составляют около 6%, а среди больных с заболеваниями почек - около 30%.

36 % случаев хронической почечной недостаточности обусловлены хроническим пиелонефритом. Как основная причина смерти пиелонефрит фигурирует в 2,5-5,6 % всех вскрытий. Заболеваемость в Европе – примерно 1 % населения.

### **Этиология и патогенез**

Возбудителями пиелонефрита часто являются бактерии, имеющие отношение к микрофлоре кишечника. Чаще пиелонефрит вызывают:

- кишечная палочка (49 %);
- стафилококк,
- вульгарный протей,
- клебсиелла
- псевдомонас;
- энтерококк,
- стрептококк,
- синегнойная палочка и другие бактерии.

Микробные ассоциации выявляются у 50 % больных ХП. Под влиянием лечения может меняться не только чувствительность микробов к антибиотикам, но и сама микрофлора - появляются новые виды микробов или их ассоциаций. В возникновении пиелонефрита могут участвовать вирусы и риккетсии. Примерно у 15% больных пиелонефритом не удается обнаружить микробной флоры.

### **Факторы риска развития пиелонефрита:**

- бактериурия,
- рефлюксы на различных уровнях,
- инструментальное обследование мочевых путей,
- обструкция мочевых путей,
- заболевания простаты и парауретральных желез,
- пожилой и старческий возраст,

- беременность,
- сахарный диабет,
- ревматоидный артрит,
- туберкулез,
- заболевания печени,
- гломерулонефрит,
- артериальная гипертензия и ангионеврозсклероз,
- предшествующие болезни почек (пиелонефриты, врожденные аномалии),
- подагра,
- миеломная болезнь.

Нарушение пассажа мочи, повреждения эндотелия лоханок и мочеточников приводит к тому, что бактерии не вымываются током мочи из мочевых путей. Эндотоксины бактерий угнетают перистальтику мочеточников в связи, с чем возникает феномен физиологической обструкции, повышается внутрилоханочное давление, что способствует развитию восходящей инфекции. Адгезия инфекции к эпителию мочевых путей способствует возникновению локального воспаления.

В связи с наличием инфекции отмечается лейкоцитарная инфильтрация пораженных участков. Активация лейкоцитов сопровождается освобождением лизосомальных ферментов, повышением продукции радикалов кислорода, активацией перекисного окисления липидов, повреждением тканей почек. Повышение адгезии лейкоцитов на поверхности эндотелия сосудов сопровождается локальными расстройствами микроциркуляции, повреждением эндотелия. Активация тромбоцитов также способствует локальным расстройствам микроциркуляции. Ишемизация почек сопровождается активацией ренин-ангиотензинной системы и повышением артериального давления.

При хроническом пиелонефрите часто отмечаются расстройства иммунитета. Нарушается функции Т-клеток селезенки, Т-лимфоцитов, угнетается фагоцитарная активность лимфоцитов, снижается бактерицидная активность сыворотки крови. При формировании хронического течения пиелонефрита более часто выявляется снижение продукции IgM, IgG, увеличение ЦИК, снижение Т-лимфоцитов и повышение В-лимфоцитов.

### **Пути проникновения инфекции**

#### **Уриногенный**

Основной путь проникновения инфекции. Связан с возникновением рефлюксов: пузырно-мочеточникового, мочеточниково-лоханочного и лоханочно-почечного. Последний подразделяется на пиеловенозный (в венозную форникальную систему почки) и пиелотубулярный рефлюкс (в канальцевую систему почки).

При распространении инфекции восходящим путем в воспалительный процесс вначале вовлекается лоханочно-чашечная система, затем - межуточная ткань почек.

**Причины пузырно-мочеточниковых рефлюксов.** Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, склероз шейки мочевого пузыря, эктопия пузырно-мочеточникового соустья, изменения гормонального баланса с увеличением эстрогенов и их соотношения, механическое воздействие увеличенной матки на мочевые пути, обструкция мочевых путей.

**Предрасполагающие факторы.** Аномалии развития мочевыводящих путей (например, структура мочеточника, выраженная его атония, уретероцеле, удвоение лохан-

ки и мочеточников), наличие конкрементов в них, аденома предстательной железы, патологические рефлюксы, особенно пузырно-мочеточниковый.

Инструментальные исследования, при которых возможно инфицирование мочевых путей и возникновение пиелонефрита (катетеризация мочевого пузыря, цистоскопия, ретроградная пиелография и др.).

#### **Гематогенный путь**

Это более редкий вариант проникновения инфекции. Наблюдается при тяжелых инфекционных заболеваниях с бактериемией. Пиелонефрит в этих случаях обычно острый, гнойный.

При гематогенном пути проникновения инфекции вначале поражается интерстициальная ткань, а затем воспалительный процесс распространяется на чашечки и лоханки.

Следует отметить, что часто пути проникновения инфекции в почку установить не удается.

#### **Морфологические изменения при хроническом пиелонефрите**

Характерной морфологической особенностью хронического пиелонефрита является очаговость и полиморфность поражения почечной ткани: отмечаются участки здоровой ткани и очаги воспалительной инфильтрации, зоны рубцовых изменений.

Воспалительный процесс отмечается как в межуточной ткани, так и в канальцах. Их атрофия и гибель наступает вследствие инфильтрации и склерозирования интерстициальной ткани.

Раньше повреждаются дистальные отделы канальцев, позже - проксимальные. Клубочки вовлекаются в процесс лишь в терминальной стадии заболевания. Поэтому вначале отмечается снижение концентрационной недостаточности и лишь в последующем - клубочковой фильтрации. Воспалительный процесс захватывает и сосуды. Развивается эндартериит, заканчивающийся склерозом артериол. Эти изменения приводят к нарушению почечного кровотока и возникновению артериальной гипертензии.

### **Классификация**

#### ***По локализации:***

односторонний,  
двусторонний пиелонефрит,  
пиелонефрит единственной почки, которые, в свою очередь, могут быть:  
первичным,  
вторичным.

#### ***По течению:***

острый,  
хронический.

**Течение:** латентное, рецидивирующее

#### **Фаза болезни:**

обострение, ремиссия.

#### **Основные синдромы и осложнения:**

артериальная гипертензия,

ХПН,  
паранефрит,  
гидронефроз,  
уросепсис,  
дистрофия,  
анемия

К первичному пиелонефриту относят те случаи, когда не было предшествующего поражения почек или мочевых путей.

Вторичный пиелонефрит устанавливают, если развитию заболевания предшествовали функциональные или органические изменения в мочевых путях с нарушением пассажа мочи (конкременты, аденома предстательной железы, аномалии развития, атония мочеоточников или спазм, рефлюксы и др.). Встречается в 3-4 раза чаще, чем первичный.

### **Клиническая картина**

#### **Основные клинические синдромы:**

- Лихорадка
- Дизурические явления
- Боли в пояснице
- Симптомы заболеваний, приводящих к нарушению пассажа мочи
- Другие инфекционные заболевания (приводящие к септическим осложнениям)
- Проявления интоксикации (симптоматика от минимальной головной боли, слабости до ИТШ) и других осложнений.

Клиническая картина хронического пиелонефрита и его течение зависят от многих факторов, локализации воспалительного процесса, распространенности патологического процесса, наличия препятствия току мочи, эффективности предшествующего лечения, характера сопутствующих заболеваний.

Клинические и лабораторные признаки хронического пиелонефрита выражены в период обострения и минимальны в фазу ремиссии.

Обострение хронического пиелонефрита может напоминать острый пиелонефрит. Характерно повышение температуры, боли в поясничной области, дизурические явления, снижение аппетита, головная боль, боли в животе, тошнота и рвота.

При обследовании больного отмечают одутловатость лица, пастозность или отечность век, особенно по утрам, бледность кожных покровов. Поколачивание в области поясницы болезненно с одной стороны либо с обеих сторон.

В крови выявляются изменения, характерные для воспалительного процесса: лейкоцитоз, увеличение СОЭ. Появляется либо нарастает лейкоцитурия, бактериурия, протеинурия.

Наблюдается умеренная либо выраженная полиурия с гипостенурией и никтурией.

Диагностические трудности возникают при диагностике пиелонефрита в фазе ремиссии, при латентном течении. У таких больных клинические проявления минимальны. Протеинурия и лейкоцитурия также незначительны и непостоянны. Диагноз устанавливается на основании повторных исследований анализов мочи, выявлении бакте-

рийурии, в том числе и при провокационных пробах. Важное значение придается диагностике нарушений строения чашечно-лоханочной системы, размеров и конфигурации почек, выявлении нарушений оттока мочи.

При длительном существовании хронического пиелонефрита у больных появляются жалобы на повышенную утомляемость, снижение работоспособности, потерю аппетита, похудание, вялость, сонливость. Развивается ХПН.

У 40-70% больных хроническим пиелонефритом развивается симптоматическая артериальная гипертензия. Присоединение гипертензии отягощает течение заболевания.

В связи со скудной симптоматикой диагноз хронического пиелонефрита ставится поздно, иногда при развитии ХПН.

### **Диагностика**

Диагностика хронического пиелонефрита основывается на комплексной оценке данных анамнеза, клинической картины, результатов клинических и лабораторных, бактериологических, рентгенологических, радиоизотопных исследований, пункционной биопсии почки.

В установлении диагноза важная роль принадлежит анамнезу. Перенесенный цистит, уретрит, пиелит, почечная колика, отхождение конкрементов, а также аномалии развития почек и мочевых путей являются факторами, свидетельствующими в пользу вероятного пиелонефрита.

Диагностика хронического пиелонефрита основывается главным образом на результатах специальных исследований. Основное значение имеют исследования мочи, выявление лейкоцитурии, протеинурии, бактерийурии.

**Протеинурия** при ХП обычно незначительна, обычно не более 1,0 г/л, суточная экскреция белка меньше 1,0 грамма. Только при нефротическом синдроме она превышает 3,0 г/сутки.

**Лейкоцитурия** может быть различна, чаще количество лейкоцитов составляет 5-20 в поле зрения. Редко обнаруживают единичные гиалиновые и зернистые цилиндры.

Следует учесть, что у больных ХП в отдельных порциях мочи уровень лейкоцитов может существенно отличаться, рационально исследовать несколько порций в том числе по Каковскому-Аддису, Нечипоренко, на активные лейкоциты.

Диагноз пиелонефрита достаточно убедителен при обнаружении в моче более 10-25% активных лейкоцитов. Такой уровень активных лейкоцитов свидетельствует об обострении пиелонефрита.

**Бактериурия** с количеством микробных тел более 50-100 тысяч в 1 мл мочи. Она может обнаруживаться в различные фазы ХП, но чаще и более значительна в фазу обострения. Для уточнения характера микрофлоры необходимо провести посевы мочи.

Особенно велико диагностическое значение одновременного обнаружения лейкоцитурии, истинной бактериурии и активных лейкоцитов.

**Провокационные тесты**, в частности преднизолоновый, цель которых добиться временной активизации скрыто текущего воспалительного процесса в почках.

**Преднизолоновый тест.** Применяют для обнаружения скрытой лейкоцитурии. Преднизолон вызывает кратковременное обострение бактериального воспалительного процесса.

Утром берется контрольная проба мочи, больной опорожняет мочевой пузырь. Внутривенно вводится 30 мг преднизолона в 10 мл физиологического раствора. Затем



через каждый час собирают три порции мочи и еще одну через сутки. Исследуют количество лейкоцитов, активных лейкоцитов, клеток Штернгеймера-Мельбина и эритроцитов в каждой пробе. Проба положительна, если хотя бы в одной порции, общее количество лейкоцитов повышается в 2 раза по сравнению с контролем.

Тест может быть положительным при хроническом уретрите, простатите, цистите.

**Гематурия** (32 %), преимущественно микрогематурия. Некоторые авторы выделяют гематурическую форму пиелонефрита. Макрогематурия отмечается при мочекаменной болезни, при деструктивном процессе в своде чашечек.

**В крови** обнаруживается увеличение СОЭ, реже лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, снижение количества эритроцитов. При обострении, наблюдается гипоальбуминемия, гипер-  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ - глобулинемия, а в поздних стадиях - гипогаммаглобулинемия.

В отличие от хронического гломерулонефрита при хроническом пиелонефрите раньше снижается не клубочковая фильтрация, а концентрационная функция почек, следствием чего является часто наблюдаемая полиурия с гипо- и изостенурией.

ХПН развивается при длительном течении заболевания, в далеко зашедшей стадии хронического пиелонефрита.

#### **Инструментальные методы исследования**

В диагностике пиелонефрита существенную роль играет выявление неодинаковых размеров почек, неровность их контуров, неоднородность структуры, необычное расположение, могут диагностироваться и рефлюксы. С этой целью используется целый ряд инструментальных методов исследования.

**Экскреторная урография.** Позволяет выявить нарушения структуры, расположения и функции почек, тонуса лоханочно-чашечной системы и верхних мочевых путей, конкрементов. Обнаружение спазма, расширения чашечек, нарушения их тонуса, деформации и расширения лоханок, изменения формы и тонуса мочеточников, аномалий их развития, стриктур, перегибов, перекрутов, их расширений и т.п. свидетельствуют в пользу пиелонефрита.

**Магниторезонансная томография.** Исследование выполняется без использования контрастных препаратов. В связи с этим метод особенно рационально применять при почечной недостаточности, непереносимости рентгенконтрастных препаратов. Отсутствие лучевой нагрузки позволяет использовать этот метод обследования и у беременных (за исключением первого триместра). Возможно выполнение исследования и с применением гадолинийсодержащих контрастных веществ (магневист).

Уменьшение размеров почек отмечается на поздних стадиях заболевания.

**Ультразвуковое обследование.** Также позволяет обнаружить камни, уточнить их локализацию, оценить состояние чашечно-лоханочной системы. Кроме этого, обнаружение образований в почке позволяет диагностировать карбункул почки, образование рядом с почкой - паранефральный абсцесс.

**Ангиография почек.** Используется для диагностики одностороннего пиелонефрита, с целью уточнения генеза артериальной гипертензии.

### **Биопсия почки в диагностике хронического пиелонефрита**

Когда с помощью всех упомянутых методов не удается установить диагноз, показана пункционная биопсия почки. Диагноз подтверждается в 70 % случаев. Это связано с тем, что при пиелонефрите изменения почечной ткани носят очаговый характер. Наряду с участками воспалительной инфильтрации расположена здоровая ткань. Диагноз подтверждается, если удается попасть в пораженный участок.

Согласно А.М.Вихерту морфологическими критериями ХП являются:

- Очагово-интерстициальный склероз с инфильтратами, лимфогистiocитарными элементами, нейтрофилами, атрофией канальцев в зоне интерстициального склероза;
- Атрофия эпителия канальцев с расширением их просвета и заполнением их белковыми массами.
- Перигломерулярный экстракапиллярный склероз, гломерулосклероз.
- Группировании до 10-15 клубочков в одном поле зрения малого увеличения.
- Продуктивный эндартериит и периваскулярный склероз, вызывающий деформацию стенки и просвета сосуда.

### **Лечение**

Лечение больных хроническим пиелонефритом должно быть комплексным и индивидуальным. Включает режим, диету, лекарственное и немедикаментозное лечение, выполнение мероприятий, направленных на устранение причин, препятствующих нормальному пассажу мочи.

Больные хроническим пиелонефритом в период обострения обычно нуждаются в стационарном лечении.

В лечении выделяют два этапа: лечение при обострении и противорецидивное лечение.

На каждом из этапов следует:

1. Применять антибактериальные средства с учетом возбудителя.
2. Проводить коррекцию уродинамики.
3. Коррекцию нарушений функции почек.
4. Коррекцию артериального давления и микроциркуляции.
5. Неспецифическую противовоспалительную терапию.
6. Коррекцию нарушений общей реактивности организма.

### **Диета**

Предусматривает исключение из рациона острых блюд, наваристых супов, вкусовых приправ (перец, горчица, хрен и т.п.), крепкого кофе, ограничение соли до 6-8 г в сутки. Целесообразно включение блюд из овощей (картофель, морковь, капуста, свекла) и фруктов (яблоки, сливы, абрикосы, изюм, инжир), богатых калием и витаминами, молока, молочных продуктов, яиц. Следует включать в диету арбузы, дыни, тыквы, обладающие мочегонным эффектом.

Ограничение в потреблении жидкости необходимо только при отеочном синдроме, почечной недостаточности. В остальных случаях объем жидкости должен быть около 1,5-2 литров в сутки в виде соков, морсов, киселей, минеральной воды.

### **Антибактериальная терапия**

В настоящее время для лечения пиелонефрита в качестве противомикробных средств используются антибиотики, сульфаниламиды, нитрофураны, налидиксовую кислоту, 5-НОК, бактрим (бисептол, септрин). Выбирать следует тот препарат, к которому чувствительна микрофлора, который хорошо переносится больным и обладает наименьшей нефротоксичностью.

Антибактериальная терапия имеет решающее значение в лечении обострений хронического пиелонефрита. Принципы:

- раннее начало;
- назначение антибактериальных средств с учетом чувствительности микрофлоры;
- чередование антибактериальных средств,
- учет pH мочи,
- лечение с учетом нарушения функции почек и состояния пассажа мочи.

Обычно необходимы курсы по 7-10 дней. Затем антибиотик меняется. Средняя длительность применения антибиотиков 4-8 недель.

В поздней стадии пиелонефрита, при развитии склеротических изменений в почках, снижении почечного кровотока, клубочковой фильтрации, не достигается необходимая концентрация антибиотиков в почечной ткани, эффективность терапии низкая даже при высоких дозах.

При тяжелом течении заболевания рационально начать лечение с гентамицина по 80 мг 2-3 раза в сутки; амикацина 500 мг 3 раза в сутки; ампициллина 1 млн. ЕД 4 раза в сутки или ампиокса 0,5 г 4 раза в сутки.

При средней тяжести патологического процесса начало лечения может быть с нитроксолина (5-НОК) по 0,1 г 4 раза в сутки. Могут применяться сульфаниламидные препараты: бисептол-480 по 2 таблетки 2 раза в сутки.

При легком течении заболевания применяют нитроксолин (5-НОК) по 0,1 г 4 раза в сутки или фурадонин по 0,05 г 3 раза в день.

При снижении функции почек следует применять препараты не обладающие нефротоксическим действием: оксациллин, метициллин, карбенициллин, эритромицин, левомицетин.

Наименьшей нефротоксичностью обладают препараты пенициллинового ряда, особенно полусинтетические пенициллины (оксациллин, ампициллин и др.), олеандомицин, эритромицин, левомицетин, цефалоспорины.

Незначительной нефротоксичностью отличаются нитрофураны, налидиксовая кислота (неграм, невиврамон), 5-НОК.

Высокой нефротоксичностью обладают канамицин, колимицин, гентамицин. Эти препараты назначают при отсутствии нарушений функции почек, в тяжелых случаях и на короткий срок (5-8 дней) при неэффективности применения других антибиотиков.

### **Эффективность антибиотиков при различной pH мочи**

Гентамицин и эритромицин наиболее эффективны при щелочной реакции мочи (pH 7,5-8,0). При их назначении рекомендуется молочно-растительная диета, добавление питьевой соды, минеральной воды (боржоми и др.).

Ампициллин и 5-НОК наиболее активны при pH мочи 5,0-5,5.

Цефалоспорины, тетрациклины, левомицетин эффективны при широком спектре pH (в пределах от 2,0 до 9,0).

### Рациональные комбинации антибактериальных средств

Антибиотик с фурагином; пенициллин или его полусинтетические аналоги с производными нитрофурана (фурагин, фурадонин).

Препараты налидиксовой кислоты (неграм, невивграмон) со всеми противомикробными средствами. К ним в настоящее время наблюдается меньше всего резистентных штаммов микробов. Рациональные комбинации препаратов:

карбенициллин с налидиксовой кислотой;

гентамицин с цефалоспоридами (предпочтительно с кефзолем);

цефалоспорины и нитрофураны;

пенициллин и эритромицин с 5-НОК.

Рациональное использование антибактериальных средств при различной микрофлоре у больных хроническим пиелонефритом представлен в таблице.

**Выбор препарата в зависимости от вида возбудителя мочевой инфекции**  
(Н.Гордовская, 1999)

Тип возбудителя	Препараты 1-го ряда	Препараты 2-го ряда
<i>Escherichia coli</i>	Ампициллин, амоксициллин, нитроксалин, 5-НОК, ко-тримоксазол, цефалоспорины 1-2 поколения	Цефалоспорины 3 поколения, фторхинолоны, левомицетин, нитрофураны, гентамицин, карбенициллин, АМП/СБ, АМО/КК
<i>Proteus spp.</i>	Ампициллин, палин, амоксициллин, ко-тримоксазол,	Цефалоспорины 1-3 поколения, фторхинолоны, АМП/СБ, АМО/КК
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Цефалоспорины 2-4 поколения, фторхинолоны, ко-тримоксазол	Аминогликозиды, карбенициллин, азлоциллин, имипенем, пиперацillin
<i>Enterobacter spp.</i>	Нитроксалин, 5-НОК, нитрофураны, фторхинолоны, ко-тримоксазол	Гентамицин, амикацин, имипенем, азтреонам, цефалоспорины 3 поколения,
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Норфлоксацин, палин, ципрофлоксацин, офлоксацин	Гентамицин, ПИП/ТАЗ, карбенициллин, азтреонам, цефалоспорины 3 поколения
<i>Staphylococcus aureus</i>	Оксациллин, цефалоспорины 1-го поколения, ко-тримоксазол	Ванкомицин, клиндамицин, АМП/СБ, АМО/КК
<i>Enterococcus</i>	Ампициллин, амоксициллин, ко-тримоксазол	Ванкомицин, хлорамфеникол, карбенициллин, азлоциллин, ПИП/ТАЗ, АМП/СБ, АМО/КК

Примечание: АМО/КК – амоксициллин/клавулоновая кислота (аугментин, амоксиклав), АМП/СБ – ампициллин/сульбактам (уназин), ПИП/ТАЗ – пиперацillin/тазобактам.

### Продолжительность антибактериальной терапии

Обычно 7-14 дней, до купирования проявлений обострения, затем еще 2-3 месяца назначаются препараты налидиксовой кислоты, фитотерапия.

**Симптоматическая терапия:**

1. Лечение артериальной гипертензии.
2. Коррекция анемии.
3. Лечение сердечной недостаточности.
4. Применение неспецифических противовоспалительных средств.

**Критерии эффективности проводимого лечения:**

- нормализация температуры,
- исчезновение дизурических явлений,
- возвращение к норме показателей периферической крови,
- стойкое снижение протеинурии, лейкоцитурии и bacteriuria.

**Противорецидивное лечение**

Проводится в связи с тем, что даже после успешного купирования обострений наблюдаются частые рецидивы (до 60-80%), считается общепризнанной необходимостью проведения длительной многомесячной противорецидивной терапии.

Она состоит в:

- длительном назначении антимикробной терапии при чередовании препаратов с учетом чувствительности микрофлоры;
- контроле протеинурии и bacteriuria на протяжении 6-12 месяцев и более (согласно некоторым авторам до 2 лет).

**Противорецидивная терапия**

1 неделя месяца клюквенный морс, отвар шиповника, витамины.

2 недели - отвар лекарственных трав:

полевой хвощ - 1 десертная ложка

плоды можжевельника - 1 столовая ложка

корень солодки - 1 столовая ложка

толокнянка - 1 десертная ложка

брусничный лист - 1 десертная ложка

листья березы - 1 десертная ложка

трава чистотела - 1 десертная ложка.

4 неделя - один из антибиотиков.

По мнению ряда авторов, такую терапию рационально проводить длительно, от 3 мес. до 2 лет.

**Гипотензивная терапия**

Больным с гипертензией назначаются гипотензивные средства (иАПФ, коринфар, клофелин, допегит, бета-адреноблокаторы и др.) в сочетании с салуретиками (гипотиазид, фуросемид, триампур и др.).

**Коррекция расстройств микроциркуляции и агрегации тромбоцитов**

Применяют трентал 100-600 мг в сутки, курантил 100-200 мг в сутки.

В последние годы высказывается мнение о целесообразности включения в комплексную терапию хронического пиелонефрита неспецифических проти-

вовоспалительных средств (индометацин или метиндол по 75-100 мг/сутки в течение полутора-двух месяцев).

### **Санаторно-курортное лечение**

Наиболее показано пребывание в санаториях - Трускавец, Железноводск, Саирмэ, Березовские минеральные воды, Карловы Вары. Обильное питье минеральных вод способствует уменьшению воспалительного процесса в почках и мочевых путях, "вымыванию" слизи, гноя, микробов и мелких конкрементов, улучшает общее состояние больных.

### **Профилактика**

Профилактика хронического пиелонефрита заключается в своевременном и активном лечении больных с острым пиелонефритом, последующем диспансерном наблюдении, устранении причин, препятствующих нормальному оттоку мочи; тщательном лечении острых заболеваний мочевого пузыря и мочевыводящих путей, простатитов, санации хронических очагов инфекции.

## ОСТРЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Острый гломерулонефрит (нефрит) (ОГН) – острое иммуновоспалительное заболевание почек с поражением клубочков и в меньшей степени канальцев и интерстициальной ткани.

### Эпидемиология

Болеют преимущественно лица молодого возраста, особенно дети старше 2 лет и подростки, чаще мужского пола, заболеваемость повышается в периоды эпидемиологического неблагополучия (военные и послевоенные годы, очаги инфекции); чаще наблюдаются спорадические случаи, но иногда возникают эпидемии.

Составляет 0,3-3 % больных в стационарах терапевтического профиля.

### Этиология и патогенез

Чаще ОГН развивается через 1–4 недели после перенесенной инфекции, обычно стрептококковой (ангина, тонзиллит, фарингит, скарлатина, пиодермия и др.). Наиболее нефритогенным является  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (12-й штамм). Заболевание может развиваться и после других инфекций – бактериальных, вирусных, паразитарных, а также после других антигенных воздействий (сыворотки, вакцины, лекарства и др.).

При постстрептококковом остром ГН токсины стрептококка, повреждают структуру базальной мембраны клубочка, вызывают появление в организме специфических почечных антигенов. В ответ на них образуются противпочечные антитела. Происходит бурная аллергическая реакция соединения антигенов с антителом и комплементом с образованием иммунных комплексов. ЦИК откладываются на базальных мембранах клубочков с последующей индукцией иммунного воспаления клубочков.

Изменение базальных мембран, повышенная проницаемость сосудов, задержка натрия, усиление выработки ренина и ангиотензина являются причиной протейнурии, гематурии, отеков, повышения АД. Морфологическая картина при постстрептококковом остром ГН соответствует эндокапиллярному пролиферативному типу ГН. Отмечается инфильтрация клубочков нейтрофилами и моноцитами, расширение мезангия. У многих больных с тяжелыми поражениями клубочков выявляются изменения канальцев и интерстиция.

### Клиническая картина

Клиническая картина разнообразна - от скудных проявлений (иногда лишь случайно в процессе обследования выявляют изменения в анализе мочи) до чрезвычайно ярких, с бурно развивающейся классической триадой симптомов - отеки, артериальная гипертензия, гематурия.

Клиническая картина острого гломерулонефрита наиболее выражена и типична при классическом варианте течения болезни и определяется изменениями мочи (часто с макрогематурией) и остро развивающейся задержкой жидкости. С задержкой жидкости, в определенной мере, связаны олигурия, отеки, гипертензия, одышка. Примерно у 10% больных отмечается анурия (выделение за сутки менее 50 мл мочи).

Отеки – основной и наиболее частый признак острого нефрита. Локализуются в основном на лице, быстро нарастают с накоплением жидкости и приводят к повышению веса больного. В отличие от отеков при нефротическом синдроме, при «остронеф-

ритических» отеках задержка воды и хлорида натрия сочетается с гиперволемией и брадикардией.

**Артериальная гипертензия.** Остро возникающая задержка хлорида натрия и воды, приводит к гиперволемии (увеличению ОЦК), гипергидратации, является одной из основных причин развития артериальной гипертензии. Отмечается достаточно стойкое повышение как систолического, так и диастолического АД.

Наряду с гипертензией отмечают увеличение размеров сердца (в первую очередь вследствие связанного с гиперволемией расширения полостей, но также и за счет гидроперикарда, реже – из-за гипертрофии левого желудочка). Отмечаются признаки сердечной недостаточности. Могут быть эпизоды сердечной астмы, отек легких.

**Гематурия.** У половины больных наблюдается макрогематурия, у остальных микрогематурия.

Характерна умеренная протеинурия; у части больных она значительна и приводит к развитию нефротического синдрома. Реже наблюдаются лейкоцитурия и цилиндрурия.

У большинства больных на высоте болезни отмечается умеренная азотемия, почти у всех больных снижена величина клубочковой фильтрации, может развиваться острая почечная недостаточность.

Часто выявляют повышение титров АСЛ-О и других антистрептококковых анти- тел. На протяжении всей болезни отмечают увеличение СОЭ, диспротеинемию с гипер- $\alpha_2$ - и гипер- $\gamma$ -глобулинемией, снижение уровня комплемента.

### **Варианты течения**

Острый гломерулонефрит с бурным началом и циклическим течением чаще наблюдается у детей и подростков, обычно заканчивается выздоровлением.

Затяжное течение отмечается примерно в 20 % случаев, что чаще наблюдается при остром нефрите с нефротическим синдромом.

Часто встречается стертый вариант течения острого нефрита, когда болезнь протекает лишь с изменениями мочи без ярких проявлений болезни, однако, заканчивающийся выздоровлением.

### **Осложнения**

Развиваются в связи с высоким артериальным давлением, нарушением функции почек. Наиболее значимые из них:

- острая сердечная недостаточность;
- ОПН;
- эклампсия;
- кровоизлияния в головной мозг;
- острые нарушения зрения.

### **Диагностика, верификация диагноза**

Диагноз острого нефрита при характерной клинической триаде – отеках, макрогематурии и артериальной гипертензии, после перенесенной ангины или переохлаждения обычно не вызывает трудностей.

Труднее диагностировать острый нефрит, если типичные признаки болезни отсутствуют или мало выражены. В этих случаях диагноз возможен только при повторных исследованиях мочи, биопсии почки.

### **Дифференциальный диагноз острого нефрита**



Проводят в следующих направлениях:

- 1) уточнить диагноз нефрита, исключить заболевания, требующие иной лечебной тактики (острый пиелонефрит, острый интерстициальный нефрит, тромбоз почечных вен, опухоль почки, мочекаменную болезнь, нефроптоз, туберкулез почек);
- 2) отличить острый нефрит и обострение хронического гломерулонефрита;
- 3) уточнить, гломерулонефрит первичный или связан с системным заболеванием.

**Острый пиелонефрит** протекает с лихорадкой, ознобами болями в пояснице, лейкоцитурией; протеинурией, для гломерулонефрита не характерна высокая лихорадка и выраженная лейкоцитурия (особенно нетипична выраженная нейтрофилия).

**Острый интерстициальный нефрит.** О нем следует думать при поражении почек на фоне лечения антибиотиками, особенно гентамицином, ампициллином, метициллином, цефалоспорины, наличии эозинофилии, кожных высыпаний, признаков лекарственной аллергии, снижения относительной плотности мочи.

**Мочекаменная болезнь.** Проявляется болями в пояснице и макрогематурией. Макрогематурия при отсутствии болей может быть симптомом новообразований почки или туберкулеза.

**Хронический гломерулонефрит** характеризуется стертым течением болезни иногда выявляется при случайном анализе мочи. Имевшиеся ранее повышение уровня эритроцитов и белка в моче, высокая стойкая артериальная гипертензия, признаки гипертрофии левого желудочка, уменьшение размеров почек свидетельствуют о более вероятном хроническом течении заболевания. Диагноз может быть верифицирован с помощью пункционной биопсии почки.

**Сердечная недостаточность.** Иногда сопровождается выраженным мочевым синдромом с высокой протеинурией. Однако в этих случаях отмечается высокая относительная плотность мочи и быстрое исчезновение изменений мочи при уменьшении признаков недостаточности кровообращения.

Иногда острый нефрит приходится дифференцировать от геморрагического васкулита Шенлейна-Геноха, системной красной волчанки, криоглобулинемии. Для нефрита при васкулитах характерно наличие других достаточно типичных признаков основных заболеваний. В затруднительных случаях проводят биопсию почки с морфологическим исследованием полученного материала.

## Лечение

### Режим и диета

При бурном начале с классическими признаками, но при отсутствии почечной недостаточности в течение первых показан постельный режим, диета с резким ограничением поваренной соли и жидкости, умеренным ограничением белка (до 50–60 г).

Лечение зависит от выраженности и длительности клинических проявлений – мочевого синдрома, отеков, артериальной гипертензии.

В случаях с доказанной связью со стрептококковой инфекцией, обнаружении высоких титров антистрептококковых антител при положительных результатах посева из глотки показано проведение короткого курса (8–12 дней) антибактериальной терапии – обычно пенициллином. Основная цель – санация очагов инфекции.

При отеках и артериальной гипертензии назначают мочегонные – фуросемид по 80 – 120 мг/сут., или гипотиазид по 50 – 100 мг/сут. При необходимости дозу фуросемида увеличивают.

При гипертензии добавляют: коринфар, бета-адреноблокаторы, гидралазин, метилдофа, клофелин, иАПФ и их комбинации.

При длительности значительной протеинурии показано назначение преднизолона в дозе 1 мг/(кг\*сут.); при развитии нефротического синдрома применяют преднизолон в сочетании с гепарином (15 000 – 30 000 ЕД/сут.).

При затянувшейся протеинурии могут быть назначены НПВС (в отсутствие гипертензии и олигурии) и/или курантил.

У больных с выраженной олигурией прием жидкости не должен превышать ее потерь с мочой и другими путями.

При азотемии необходимо более резкое ограничение белка.

При развитии ОПН показаны высокие дозы диуретиков; при неэффективности – гемодиализ. Эффективным может быть назначение гепарина и/или преднизолона.

При развитии эклампсии обычно применяют нитропруссид натрия, diazoxid. При появлении судорог рекомендуется внутримышечное или внутривенное введение седуксена (по 2 мл 5 % раствора).

После выписки из стационара следует соблюдать малосолевую (3 – 4 г/сут. хлорида натрия), витаминизированную диету с нормальным содержанием животного белка (1 г/кг).

Продолжают начатый курс лечения преднизолоном с постепенным снижением дозы в течение нескольких месяцев для закрепления достигнутого эффекта (под контролем анализов крови, мочи или суточной протеинурии).

При изолированном мочевом синдроме можно принимать НПВС, курантил. При артериальной гипертензии продолжают прием салуретиков, гипотензивных средств. Дозы их подбирают индивидуально.

**Диспансеризация.** При полной нормализации анализов мочи, крови, биохимических и функциональных показателей, глазного дна и АД лиц, перенесших ОГН, через 2 года от начала заболевания переводят в группу здоровых людей.

При сохранении протеинурии, микрогематурии вопрос решается индивидуально. При стойких изменениях мочи и клинико-биохимических признаках гломерулонефрита в течение 1 года, характерных изменениях при биопсии почки, больных переводят на диспансерный учет в связи с хроническим гломерулонефритом.

**Исходы** острого ГН. У большинства больных наблюдается полное стойкое выздоровление, у 10-20% - переход в хронический ГН.

Ближайший прогноз зависит от тяжести течения заболевания и развивающихся осложнений.

**Профилактика.** Первичная профилактика состоит в борьбе с очаговой инфекцией. Следует избегать переохлаждений.

### Классификация гломерулонефритов в МКБ-10

- B ГЛОМЕРУЛЯРНЫЕ БОЛЕЗНИ (N00-N08)
- R N00 Острый нефритический синдром
- R N01 Быстро прогрессирующий нефритический синдром
- R N02 Рецидивирующая и устойчивая гематурия
- R N03 Хронический нефритический синдром
- R N04 Нефротический синдром
- R N05 Нефритический синдром неуточненный
- R N06 Изолированная протеинурия с уточненным морфологическим поражением
- R N07 Наследственная нефропатия, не классифицированная в других рубриках
- R N08\* Гломерулярные поражения при болезнях, классифицированных в других рубриках
- S N08.0\* Гломерулярные поражения при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках
- S N08.1\* Гломерулярные поражения при новообразованиях
- S N08.2\* Гломерулярные поражения при болезнях крови и иммунных нарушениях
- S N08.3\* Гломерулярные поражения при сахарном диабете
- S N08.4\* Гломерулярные поражения при других болезнях эндокринной системы, расстройствах питания и нарушениях обмена веществ
- S N08.5\* Гломерулярные поражения при системных болезнях соединительной ткани
- S N08.8\* Гломерулярные поражения при других болезнях, классифицированных в других рубриках.

## **ХРОНИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ**

Хронический гломерулонефрит (ХГН) - хроническое иммуно-воспалительное поражение почек с первичным и преимущественным поражением почечных клубочков, вовлечением канальцев и межтубулярной ткани, имеющее прогрессирующее течение с исходом в ХПН.

### **Распространенность**

В эпидемиологических исследованиях ХГН обнаруживают у 0,22-0,25 % людей. ХГН отмечается в 1 % вскрытий умерших больных. Несколько чаще ХГН бывает у мужчин. Соотношение мужчины/женщины составляют 3:2.

### **Этиология**

Этиологию заболевания удается установить лишь у 10% больных. У 10–20% больных развивается как исход острого гломерулонефрита. У 80–90% больных диагноз устанавливается после случайных исследований мочи. Заболевают чаще мужчины в возрасте до 40 лет.

К этиологическим факторам относятся инфекции (бактериальные, паразитарные, вирусные), эндогенные или экзогенные неинфекционные антигены.

Бактериальная этиология ХГН отмечается редко, острый постстрептококковый ГН трансформируется в хронический без персистирования стрептококка. Зеленающий стрептококк может приводить к развитию ХГН при подостром бактериальном эндокардите.

Паразитарные инфекции (малярия, шистосомоз), как причина ХГН играют роль в тропических странах.

Возможность вирусного ХГН подтверждается обнаружением HBs-антигена в сыворотке крови и почечных биоптатах у ряда больных ГН, особенно мембранозным его вариантом; обсуждается этиологическая роль вирусов кори, краснухи, простого герпеса и др.

Может возникать паранеопластический нефрит (при раке легкого, раке почки), который иногда является первым клиническим проявлением опухоли.

Лекарства, вызывающие ХГН: содержащие золото, литий; D-пеницилламин, антибиотик и ненаркотические анальгетики, вакцины, сыворотки и др.

Причиной нефрита в ряде случаев является алкоголь, который, оказывая токсическое действие на канальцы, запускает иммунные процессы и приводит к повреждению клубочков.

Определенную роль играют органические растворители, ртуть и ее соединения. ХГН может развиваться как аллергическая реакция немедленного типа.

### **Патогенез**

Во многом сходен с патогенезом острого гломерулонефрита. Связан, в первую очередь, с иммунными механизмами. Образующиеся в крови или местно, в клубочках, иммунные комплексы, содержащие антиген, антитела к нему и комплемент приводят к формированию и поддержанию иммунного воспаления. Повреждающий агент редко приводит к образованию антител к базальной мембране капилляров.

Отложение (или образование в почке) иммунных комплексов служит пусковым моментом для воспалительных реакций – активации комплемента, привлечения нейтрофилов, высвобождения лизосомальных ферментов, повреждающих ткани почек, активации кининовой и простагландиновой систем, внутрисосудистого свертывания кро-

ви и вторичного фибринолиза с отложением фибрина в стенке клубочковых капилляров.

При морфологических исследованиях на поздних стадиях заболевания обнаруживается гиалиноз и запустевание клубочков, атрофия канальцев. Остальные нефроны гипертрофированы. В интерстициальной ткани массивные лимфоцитарно-плазматические инфильтраты.

В мелких артериолах выявляется пролиферативный эндартериит с исходом в склероз интимы и снижением просвета или облитерацией сосуда. Результатом является снижение почечного кровотока. Почка постепенно уменьшается в размерах, ткань ее уплотняется, развивается вторично сморщенная почка.

### **Неиммунные механизмы патогенеза ХГ**

Связаны с повышением артериального давления, расстройствами микроциркуляции, кровотока в почках, при повышении продукции ренина, ангиотензина II, альдостерона, повышением в крови гистамина, серотонина, увеличением проницаемости тканей, выпадением фибрина и продуктов его распада в клубочковых капиллярах, повышением коагуляции. При нефротическом синдроме повышение уровня атерогенных липопротеинов является важным неиммунным фактором повреждения почек.

**Классификации ХГН основаны на особенностях клинической картины и результатах морфологических исследований.**

### **Морфологические типы гломерулонефритов**

#### **Хронический гломерулонефрит с минимальными изменениями клубочков**

1. При обычной микроскопии биоптатов почек патологии не выявляется. При электронной микроскопии обнаруживают деструкцию, сглаженность малых отростков подоцитов, утолщение базальной мембраны. Иммунных депозитов нет.

2. Основной механизм развития: повышение в крови лимфокинов, повышающих проницаемость базальной мембраны.

3. Наиболее важные причины: медикаментозно опосредованный гломерулонефрит, вирусный гепатит, героин, лимфома Ходжкина.

4. Клиническая картина: нефротический синдром, тромботический диатез, медленное развитие ХПН.

#### **Фокально сегментарный гломерулосклероз**

1. Часть клубочков склерозирована, отмечается склероз отдельных капиллярных петель.

2. Основной механизм развития – неиммунное поражение. Постоянно повышенное давление в клубочках сопровождается накоплением внеклеточного матрикса. Причины – трансформирующий фактор роста  $\beta$ , тромбоцитарный фактор роста, ангиотензин II, эндотелины. Характерен коллапс и атрофия канальцев, склероз стромы.

3. Наиболее частые причины: наркотики, ВИЧ-инфекция.

4. Клиническая картина: персистирующая протеинурия, нефротический синдром, эритроцитурия, артериальная гипертензия.

#### **Мембранозный гломерулонефрит (очаговый и диффузный)**

1. Диффузное утолщение стенок капилляров клубочков, с их расщеплением и удвоением, массивным отложением иммунных комплексов на эпителиальной стороне клубочковой базальной мембраны. При электронной микроскопии видны депозиты иммунных комплексов с IgG и комплементом.

2. Основной механизм – циркулирующие антитела связываются с антигенами на подоцитах. Активация комплемента ведет к образованию мембран атакующих комплексов (C5b-9), повреждающих подоциты.

3. Причины неясны. Может быть гепатит В и С, сифилис, малярия, лепра, медикаменты (пеницилламин, золото, каптоприл), аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит и др.), паранеопластические процессы.

4. Клинически проявляется нефротическим синдромом, гематурией, артериальной гипертензией, тромботическим диатезом, медленным развитием ХПН.

### **Мезангиопролиферативный гломерулонефрит**

Отмечается наиболее часто.

1. Характерна пролиферация клеток эндотелия и мезангия, расширение мезангия, инфильтрация моноцитами, отложение иммунных комплексов в мезангии.

2. Основной механизм – активация тромбоцитарного фактора роста, трансформирующего фактора роста  $\beta$ .

3. Отмечается при различных клинических вариантах ХГ. Характерна протеинурия, гематурия, у части больных – нефротический синдром и артериальная гипертензия. Течение относительно благоприятное.

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит с отложением в клубочках IgA – болезнь Берже.

### **Фибриллярноиммунотактоидный гломерулонефрит**

1. При световой микроскопии биоптатов выявляют расширение мезангия, утолщение базальной мембраны, могут выявляться признаки пролиферативного гломерулонефрита, экстракапиллярные полулуния. Наиболее типичные изменения выявляются при электронной микроскопии – внеклеточные амилоидоподобные фибриллярные включения в мезангии или стенке капилляров. От амилоида отличает больший диаметр. Такие включения не прокрашиваются кожно красным.

2. Характерна выраженная протеинурия, нефротический синдром, артериальная гипертензия и гематурия. Функция почек снижена. В ряде случаев отмечается моноклональная гаммапатия.

### **Фибропластический гломерулонефрит**

1. Характеризуется выраженными фибропластическими процессами – склерозированием капиллярных петель клубочка, образованием сращений сосудистых долек с капсулой. Характерно накопление в мезангии и за его пределами внеклеточного матрикса. При нарушении целостности капилляров компоненты плазмы попадают в экстракапиллярное пространство. Отложение фибрина способствует формированию склеротических изменений. Этот морфологический вариант расценивается как финальное звено патологического воспаления почки.

2. Характерна ХПН, у 43% больных отмечается нефротический синдром.

### **Мезангиокапиллярный гломерулонефрит**

Характеризуется выраженной пролиферацией мезангиальных клеток, что создает характерную дольчатость клубочков с удвоением базальных мембран.

Причины: гепатит С, криоглобулинемия.

Клинические проявления: протеинурия, гематурия, часто нефротический синдром, артериальная гипертензия. Течение прогрессирующее, плохо отвечает на терапию.

### **Быстро прогрессирующий (подострый) гломерулонефрит**

1. Характерным является наличие полулуний вследствие пролиферации клеток эпителия капсулы клубочка, заполняющих просвет капсулы и сдавливающих капиллярные петли клубочка, нарушающих кровоток. В последующем формируется фиброз и гибель клубочка.

2. Наблюдается при злокачественном течении хронического гломерулонефрита, СКВ, васкулитах. Может наблюдаться после контакта с растворителями, после инфекций. Быстро прогрессирует почечная недостаточность.

### **Клиническая характеристика основных вариантов гломерулонефритов**

**По течению выделяют:**

- первично-хронический гломерулонефрит – те случаи, которые возникают без предшествовавшего острого гломерулонефрита
- вторично-хронический гломерулонефрит – те случаи, когда развитию ХГН предшествует ОГ.

Течение как первично-, так и вторично-хронического гломерулонефрита, принципиально не отличается.

### **Клинические формы ХГН**

В клинической картине выделяют ряд синдромов: отечный, гипертонический, мочевого синдром, синдром хронической почечной недостаточности. Выраженность их различна и, в связи с этим, выделяют ряд клинических форм заболевания.

**Латентный гломерулонефрит** (хронический гломерулонефрит с изолированным мочевым синдромом) – наиболее частая форма, до 50 % всех ХГН. Проявляется лишь изменениями в анализе мочи: умеренная протеинурия, небольшая эритроцитурия, цилиндрурия; иногда наблюдается незначительное повышение АД. Выявляется при случайном исследовании мочи. Отеки отсутствуют, иногда отмечается небольшая пастозность лица. Течение обычно медленно прогрессирующее. Иногда правильный диагноз фиксируется только на стадии ХПН. Возможна трансформация в отечную или гипертензивную форму. 10-летняя выживаемость больных 85–90 %.

**Гематурический вариант.** 6–10% случаев ХГН. Проявляется постоянной и значительной гематурией, иногда с эпизодами макрогематурии. Протеинурия умеренная, обычно не более 1 г/л в сутки.

Как самостоятельную форму ХГН выделяют гематурический ХГН с отложением в клубочках IgA, так называемую IgA-нефропатию (болезнь Берже), возникающую чаще у молодых мужчин после респираторных инфекций.

Эта форма ХГН протекает с эпизодами макрогематурии, обычно с редким развитием ХПН. Прогноз существенно ухудшается при присоединении нефротического синдрома и артериальной гипертензии. Диагноз устанавливается при исключении опухолей почек, мочевого пузыря, полипов органов мочеотделения, мочекаменной болезни.

**Нефротический гломерулонефрит** встречается у 20 % больных ХГН, протекает с выраженной протениурией (более 3-3,5 г/сутки), снижением диуреза, упорными отеками, гипоальбуминемией, диспротеинемией (чаще гипер- $\alpha_2$ -глобулинемией), гиперлипидемией.

Суточная потеря белка составляет 5-30 г/сутки. Выделяются не только альбумины, но и глобулины, а иногда и более крупные белковые молекулы. Уровень белка в плазме крови снижается до 40-50 г/л. Уровень холестерина в сыворотке крови более 6,2 ммоль/л., повышается также уровень триглицеридов. Артериальное давление обычно в пределах нормы. Отеки выражены, особенно на лице, пояснице. Может быть гидроторакс, гидроперикард, асцит. При выраженных отеках на коже образуются трещины. Характерны повышение СОЭ, олигурия. В осадке моче определяется значительное количество гиалиновых цилиндров. Эритроциты в моче обычно в норме.

Характерна гиперкоагуляция, которую связывают с выведением с мочой антитромбина III, изменением концентрации протеинов С и S, гиперфибринемией, снижением активности фибринолиза.

Течение обычно медленное, прогрессирующее (мембранозный или мезангиопролиферативный ГН) однако имеются быстро прогрессирующие варианты (мезангиокапиллярный ГН, фокально-сегментарный гломерулосклероз).

Нефротический синдром периодически рецидивирует, реже наблюдается персистирование нефротического синдрома с постепенным нарастанием его признаков.

При развитии ХГН выраженность нефротического синдрома обычно уменьшается, уступая место артериальной гипертонии, хотя нефротический синдром может возникать впервые и в терминальной стадии ХГН.

Для нефротического ХГН характерны нефротические кризы, протекающие с внезапным развитием перитонитоподобных симптомов, повышением температуры тела, рожеподобными эритемами, а также гиповолемическим коллапсом, флеботромбозами, в том числе с тромбозом почечных вен, развитием ДВС. Часто развиваются инфекционные осложнения, существенно ухудшающие прогноз. Тромбоз почечных вен характеризуется болями в животе, макрогематурией.

**Нефротический криз** – "внезапное" ухудшение состояния больного, имеющего выраженную гипопротениемию (до 35 г/л) и гипоальбуминемию (до 8 г/л), связанное с развитием гиповолемического шока, артериальной гипотензии.

В генезе нефротического криза большое значение придается значительной активации кининовой системы в ответ на тяжелую гиповолемию с повышением образования брадикинина, сопровождающимся болевым эффектом, выраженной вазодилатацией и значительным падением артериального давления, зачастую трудно управляемым.

Спровоцировать развитие нефротического криза может неадекватное назначение диуретиков, усугубляющих гиповолемию.

Первыми признаками нефротического криза являются анорексия, тошнота, рвота. Затем, последовательно или одновременно, появляются интенсивные боли в животе и мигрирующая рожеподобная эритема, чаще на коже живота, передней поверхности бедер и голей, сопровождающаяся лихорадкой.

#### **Осложнения**

- Отек мозга. Проявляется вялостью, заторможенностью пациента, мозговой комой.
- Флеботромбозы, тромбоэмболия легочной артерии,
- Тромбозы артерий почки с развитием инфарктов ее паренхимы.
- Прогрессирование атеросклероза с развитием ишемической болезни сердца, острого инфаркта миокарда.



- Острая почечная недостаточность – редкое осложнение НС – может быть обусловлена тромбозом почечных вен, гиповолемией, использованием нестероидных противовоспалительных препаратов, рентгеноконтрастных веществ.

**Гипертоническая форма ХГН** встречается примерно у 20 % больных ХГН. Изменения в моче минимальны, протеинурия не превышает 1 г/сут.

Ведущим в клинике является гипертонический синдром. Этот вариант ХГН по течению напоминает латентную форму. Характерна удовлетворительная переносимость артериальной гипертензии. Осложнения артериальной гипертензии (инсульт, инфаркт миокарда) встречаются относительно редко; более часто развивается левожелудочковая недостаточность. Течение медленно прогрессирующее, с исходом в ХПН.

**Смешанная форма ХГН** характеризуется наличием нефротического и гипертонического синдромов. Встречается менее чем у 10 % больных хроническим ГН.

Это наиболее типичный вариант ХГН проявляется выраженными отеками, олигурией, массивной протеинурией, высокой гипертензией. Характерно прогрессирующее течение. Продолжительность жизни 3-5, максимум 8 лет. Длительность жизни больше при эффективном лечении.

#### **Обострения гломерулонефрита**

О повышении активности гломерулонефрита свидетельствуют:

- Нефротический синдром
- Нарастание протеинурии
- Нарастание гематурии
- Повышение артериального давления
- Снижение почечных функций с нарастанием азотемии за короткое время
- Внутрисосудистая коагуляция (ДВС)
- Повышение СОЭ
- Гипер- $\alpha_2$ -глобулинемия.

#### **Осложнения хронического гломерулонефрита**

Хроническая почечная недостаточность

Интеркуррентные инфекции в том числе и мочевых путей

Нефротический криз

Тромбозы

#### **Быстропротекающий гломерулонефрит**

Вариант хронического гломерулонефрита характеризующийся быстрым прогрессированием почечной недостаточности.

Причины: СКВ, узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера, синдром Гудпасчера, геморрагический васкулит, инфекционный эндокардит.

Начало острое. Наиболее типичны: отечный синдром, иногда в виде анасарки; гиперхолестеринемия; гипопроteinемия; высокая протеинурия; выраженная гематурия; азотемия; снижение диуреза. Артериальное давление резко повышено. Может развиваться левожелудочковая недостаточность, прогрессирует ретинопатия с отслойкой сетчатки, снижается зрение. Быстро прогрессирует почечная недостаточность.

Морфологические изменения - пролиферативный гломерулонефрит с образованием типичных полулуний, тотальной или частичной облитерацией боуменовых пространств. Часто обнаруживается фибриноидный некроз клубочков и артериол. Течение заболевания упорное. Без адекватного лечения летальный исход наступает через 6-18 месяцев в связи с почечной недостаточностью.

Диагноз основывается на типичных клинических данных, результатах лабораторного обследования, биопсии почек.

### **Диагностика**

Диагноз в типичных случаях не вызывает трудностей. Устанавливается на основании типичной клинической картины, выявлении ведущих синдромов: изолированного мочевого, нефротического, артериальной гипертензии. В позднем периоде выявляется и хроническая почечная недостаточность.

Одним из важных диагностических методов является пункционная биопсия почки, которая позволяет уточнить морфологическую форму хронического гломерулонефрита.

В постановке диагноза, выявлении факторов, приводящих к вторичному повреждению почек используются и другие методы исследования, позволяющие выявить системные заболевания и нарушения функции почек. Применяются ультразвуковое исследование почек.

### **Дифференциальный диагноз ХГН**

Дифференциальный диагноз ХГН следует проводить в следующих направлениях:

- 1) уточнить диагноз ХГН, исключить пиелонефрит, и другие интерстициальные нефриты, особенно лекарственные, амилоидоз почек, подагрическую, миеломную почку, а также изменение почек при парапротеинурии или гематурии (тромбоз почечных вен, ортостатическую протеинурию, опухоль почки, мочевого пузыря, мочекаменную болезнь и т. д.).
- 2) После уточнения заключения о ХГН необходимо уточнить имеется ли изолированное поражение почек, или поражение почек является проявлением системных заболеваний.

**Латентный ХГН** дифференцируют от хронического пиелонефрита, амилоидоза почек, подагрической почки.

### **Хронический пиелонефрит**

Для пиелонефрита характерны: лейкоцитурия, бактерийурия, снижение относительной плотности мочи, осмотического концентрирования, периодическая лихорадка с ознобами, асимметрия поражения почек, изменения чашечно-лоханочной системы, ранняя анемия, бактерийурия.

### **Подагрическая почка**

Типичные приступы подагрического артрита, наличие подкожных тофусов, повышение в крови мочевой кислоты, обнаружение конкрементов в лоханках, мочеточниках, помогают поставить диагноз подагрической нефропатии.

### **Амилоидоз**

При изолированном мочевом синдроме у больных с хроническими инфекциями (туберкулез, бронхоэктатическая болезнь, хронический абсцесс легкого, остеомиелит и др.), ревматоидном артрите, необходимо исключить амилоидоз почек. Диагноз устанавливается на основании биопсии почек.

**Гематурический ХГН** дифференцируют с мочекаменной болезнью, туберкулезом, опухолью, инфарктом почки, нарушениями венозного оттока, тромбоцитопенией, гемофилией, циррозом печени, передозировками антикоагулянтов, заболеваниями кро-

ви. Необходимо также исключить хронический интерстициальный нефрит, инфаркт почки, геморрагический васкулит, гранулематоз Вегенера, узелковый периартериит, синдром Гудпасчера, СКВ.

**Нефротический ХГН** следует дифференцировать от амилоидоза. Развитие его чаще у больных с нагноительными заболеваниями легких, хроническими инфекционными заболеваниями, ревматоидным артритом, опухолями.

Для амилоидоза почек характерна стойкость нефротического синдрома, сочетание с гепато- и спленомегалией, синдромом нарушения всасывания в кишечнике. Наиболее точный метод диагностики – биопсия почки.

Нефротический синдром у пожилых больных часто связан с паранеопластическим поражением почек, сахарным диабетом.

Наблюдается нефротический синдром и при СКВ, особенно у молодых женщин. Уточнить диагноз позволяет наличие артралгий, эритемы лица, бабочки, полисерозитов, лихорадки, похудания, лейкопении, тромбоцитопении, увеличения СОЭ, гипергаммаглобулинемии, обнаружение в крови LE-клеток и антител к ДНК.

Нефротический ХГН наблюдается и при геморрагическом васкулите, подостром бактериальном эндокардите, лекарственной и сывороточной болезни, гранулематозе Вегенера, саркоидозе. Диагноз устанавливается на основании выявления основных критериев перечисленных заболеваний.

#### Клинические критерии оценки ОЦК при НС

Показатель	Гиперволемический вариант	Гиповолемический вариант
Альбумин, г/л	<2	>2
Скорость клубочковой фильтрации	>50% от нормальной величины	<50% от нормальной величины
Артериальная гипертензия	Не характерна	Может присутствовать
Ортостатическая гипотензия	Наблюдается	Нет

**Гипертонический ХГН** следует дифференцировать от гипертонической болезни, реноваскулярной гипертензии. О гипертонической болезни можно полагать, если артериальная гипертензия возникла существенно раньше, чем появился мочево́й синдром. При ХГН вначале длительный мочево́й синдром и затем повышение АД. Диагноз реноваскулярной гипертензии уточняется с помощью ангиографии, радионуклидной ренографии.

#### Лечение

Специфических методов лечения этого заболевания не существует.

Лечение включает режим, этиологическую, патогенетическую, симптоматическую, диетическую терапию. В основу лечения положен синдромно-нозологический подход и оценка активности нефропатии.

#### Режим

При обострении ХГН необходима госпитализация в специализированные или терапевтические отделения. Назначается нестрогий постельный режим.

После выписки из стационара активное лечение может быть продолжено в амбулаторных условиях.

### **Диета**

#### **Стол № 7.**

Ограничение натрия хлорида до 2-3 г в сутки и воды необходимо лишь в случаях больших отеков и гипертонии. Диета включает фрукты, рис, картофель. Ограничение жидкости в значительной мере определяется величиной диуреза, уровнем артериального давления, наличием отеков. Белок до 1 г на кг веса больного в сутки. Значительные ограничения могут быть опасными при развитии нефротического синдрома, не следует ограничивать прием белка у больных без признаков ХПН.

При нефротическом синдроме количество белка должно быть 1,5 г/кг в сутки, в рационально использовать продукты со сниженным содержанием холестерина, повышением полиненасыщенных жирных кислот.

При латентной и гематурической формах гломерулонефрита ограничения диеты должны быть минимальными, без существенного ограничения жидкости.

При гипертонической форме необходимо более строгое ограничение жидкости и соли.

В пищевой рацион рационально включить продукты, богатые витамином С, Р.

### **Этиологическое лечение**

#### **Патогенетическое лечение при ХГН включает:**

- 1) препараты, подавляющие иммунное воспаление (глюкокортикостероиды, цитостатики);
- 2) противовоспалительные средства (ацетилсалициловая кислота, индометацин, брufen);
- 3) антикоагулянты прямого (гепарин) и непрямого (фенилин и др.) действия;
- 4) антиагреганты (дипиридамо);
- 5) 4-аминохинолоны.

### **Глюкокортикостероидные средства**

Патогенетически обосновано, прежде всего, применение глюкокортикостероидов, оказывающих как иммунодепрессивное, так и противовоспалительное действие.

#### **Показания к назначению глюкокортикостероидов:**

- хронический нефрит нефротического типа у детей, протекающий обычно с «минимальными клубочковыми изменениями»
- хронический нефрит нефротического типа при длительности болезни не более 2 лет
- хронический нефрит латентного течения длительностью не более 4 – 5 лет в стадии обострения с тенденцией к формированию нефротического синдрома.

Глюкокортикостероиды неэффективны при латентном ХГН, при изолированной гематурии и при хроническом нефрите гипертонического типа. Стойкая гипертензия является противопоказанием к стероидной терапии.

**Морфологическими критериями к назначению глюкокортикостероидов являются**

- «минимальные изменения клубочков»,
- мезангиомембранозный и мезангиопролиферативный ГН,
- мембранозный ГН.

Эффект сомнителен при мезангиокапиллярном и фибропластическом ГН, лечение бесперспективно при фокальном сегментарном гломерулосклерозе.

Оптимальной дозой преднизолона является 1 мг/сут. массы тела больного в течение 2 мес. с последующим постепенным снижением дозы и переходом на поддерживающую терапию.

**Пульс-терапия метилпреднизолоном.** Выполняется при высокой активности нефритов и быстропрогрессирующих нефритах.

Внутривенно капельно вводят 1-3 г метилпреднизолона. Введение повторяют еще два последующие дня для достижения общей дозы 3-9 г препарата. Применяют для лечения быстропрогрессирующего гломерулонефрита с полулуниями, а также для лечения тяжелых форм гломерулярного воспаления у больных системной красной волчанкой.

#### **Цитостатики**

Вызывают депрессию гуморального и клеточного иммунитета, обладают антипролиферативным действием, снижают проницаемость сосудов.

#### **Показания к назначению цитостатиков:**

- высокая активность ГН,
- длительное течение нефрита,
- гипертонический синдром,
- начальные признаки почечной недостаточности (при терминальной почечной недостаточности цитостатики противопоказаны),
- выявление морфологических форм, при которых эффективность кортикостероидов сомнительна (мембранозный ГН, мезангиокапиллярный ГН).
- при неэффективности предшествовавшей глюкокортикостероидной терапии или при ее осложнениях – синдроме Кушинга, стероидном диабете, остеопорозе, язвенном поражении желудка, асептических некрозах костей и др.
- показанием к применению цитостатиков являются рецидивирующий нефротический синдром, а также нефриты при системных заболеваниях, при которых тяжелый ближайший прогноз оправдывает риск иммуносупрессивной терапии.

Цитостатики обычно сочетают с преднизолоном (умеренными или высокими дозами).

- Циклофосфамид назначают в дозе 150 – 200 мг/сут.
- Азатиоприн менее эффективен, чем циклофосфамид, назначают в тех же дозах.
- Лейкеран применяют по 10–15 мг/сут. в течение 6 мес. и более, сначала в стационаре, а затем в амбулаторных условиях. При лечении цитостатиками необходим тщательный контроль за состоянием гемопоэза.

В последние годы все шире используются современные иммунодепрессанты – циклоспорин А, такролимус, микофенолата мофетил.

**Внутривенная "пульс-терапия" циклофосфамидом.** Дозы 0,5-2,0 г/м<sup>2</sup> поверхности тела, вызывают падение уровня лейкоцитов до 2000-3000 кл/мкл. Это падение происходит между 8-12 днями, затем приблизительно на 3-й неделе лейкоциты "возвращаются" к нормальному уровню. Введение препарата повторяют каждые три месяца, общая продолжительность лечения - 2 и более года.

#### **Препараты 4-аминохинолинового ряда**

Обладают слабым противовоспалительным действием, стабилизируют лизосомальные мембраны, уменьшают выход лизосомальных ферментов, ингибируют синтез простагландинов, снижают агрегацию тромбоцитов и оказывают умеренное иммунодепрессивное действие.

Делагил назначают в дозе 0,5-0,75 г в сутки в течение 3-6 недель, а затем в дозе 0,25 г в сутки.

В последнее время показано, что эта группа препаратов может вызывать усиление гематурии, дерматит, нарушения зрения, угнетать гемопоэз при минимальной эффективности. Поэтому применение их все более ограничивается. Чаще эти препараты используют с индометацином.

#### **Гепарин**

Оказывает антикоагулянтное, противовоспалительное, диуретическое, липолитическое, умеренное иммунодепрессивное действие. Кроме этого он способен снижать пролиферацию мезангиальных клеток, уменьшает протеинурию.

Показан при склонности к тромбозам, особенно при нефротическом синдроме, ДВС. Гепарин противопоказан при кровоточивости (кроме ДВС), клубочковой фильтрации ниже 35 мл/мин, фибропластическом нефрите.

Обычная доза 20000-40000 ЕД гепарина в сутки.

Гепарин входит в состав 4-компонентной схемы, включающей цитостатик (циклофосфамид, хлорбутин или азатиоприн 200 мг/сут.), преднизолон (20-40 мг) и дипиридамола (400-600 мг/сут.). Эта схема применяется длительно при тяжелом нефрите, быстропрогрессирующем нефрите с нарастающей почечной недостаточностью.

**Антитромбоцитарные препараты.** Повышение агрегации тромбоцитов обнаруживают при многих формах ГН, но терапевтический эффект антиагрегантов (аспирин+дипиридамола или дипиридамола+варфарин) доказан только при мезангиокапиллярном ГН.

#### **Нестероидные противовоспалительные средства**

Назначение индометацина и других нестероидных противовоспалительных препаратов показано больным:

- латентным нефритом с протеинурией 0,5 – 3 г/сут.,
- при умеренной активности ГН, без высокой гипертензии,
- некоторым больным с нефротическим синдромом при отсутствии больших отеков,
- при необходимости в течение короткого срока снизить протеинурию (например, в ожидании эффекта цитостатиков),
- либо же при невозможности назначить более активную терапию.

**Нерациональное применение индометацина:**

Индометацин малоэффективен при гематурических ГН.

При выраженной активности ХГН нецелесообразно назначать индометацин в качестве основного патогенетического средства.

Индометацин противопоказан больным ХГН с выраженным отеочным синдромом, гипертонией, почечной недостаточностью.

**Гипотензивная терапия** также замедляет прогрессирование ГН.

Применяют ряд препаратов: иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем), бета-адреноблокаторы, диуретики, альфа-блокаторы (доксазозин).

В настоящее время показано, что иАПФ являются важным элементом патогенетической терапии. Применяются не только для снижения артериального давления, но и в связи с нефропротективным эффектом, даже при нормальном артериальном давлении. Этот эффект связан с блокадой локальных ренин-ангиотензиновых систем, накоплением в тканях кининов, снижением внутриклубочковой гипертензии, уменьшением пролиферации мезангиальных и канальцевых клеток, торможением склероза клубочков и интерстиция.

Ингибиторы АПФ способны снизить протеинурию, особенно при снижении потребления натрия.

**Гиполипидемические средства в лечении больных гломерулонефритом**

Применение гиполипидемических препаратов, прежде всего статинов, является важным элементом защиты почки особенно при нефротическом синдроме. Применяют в основном статины. Снижение отложений липопротеинов в почке ведет к снижению темпа пролиферации мезангиальных клеток и замедлению склерозирования почечной ткани.

**Немедикаментозные методы лечения**

**Плазмаферез и гемосорбция**

Показан при высокой активности процесса, высоком уровне ЦИК. Основан на удалении части плазмы крови с замещением ее свежемороженой плазмой, альбумином, реополиглобулином. На один сеанс 2-3 литра плазмы. Курс 7-20 процедур. Осложнения: артериальная гипотензия, развитие инфаркта миокарда, аритмии, тромбоэмболические осложнения. Противопоказан при сердечной недостаточности, анемии, тромбоцитопении. Важным эффектом является улучшение микроциркуляции.

**Тактика лечения больных при различных клинических вариантах хронического ГН**

Тактика ведения больных несколько различается в зависимости от клинического варианта хронического ГН.

При латентном ХГН и гематурическом варианте рекомендуется активный режим, избегать переохлаждений, вакцинаций. Вне обострения трудоспособность обычно сохранена, диета без ограничений. Медикаментозная терапия минимальна – длительный прием небольших дозировок иАПФ, дипиридамола, периодически 4-аминохинолины, нестероидные противовоспалительные препараты.

В период обострений (ухудшений анализов мочи) необходимо умеренное ограничение режима, кратковременное (2–3 нед.) пребывание на полупостельном режиме,

госпитализация для уточнения степени активности и решения вопроса о назначении нестероидных противовоспалительных препаратов, 4-аминохинолинов, при нефротическом синдроме - кортикостероидов.

**При нефротическом ХГН** - умеренное ограничение общего режима, необходимо избегать охлаждения, противопоказаны прививки. Трудоспособность ограничена.

При нарастании отеков необходима госпитализация. Диета с ограничением натрия хлорида, мероприятия, направленные на повышение внутрисосудистого объема. При длительности нефротического синдрома до 2 лет назначают глюкокортикостероиды, при отсутствии терапевтического эффекта через 1 мес. присоединяют цитостатики и гепарин, дипиридамол.

При очень больших отеках применяют ультрафильтрацию. При высокой активности нефрита используют 4-компонентную схему лечения, гемосорбцию, плазмаферез.

Назначают ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II, оказывающих антипротеинурический эффект, особенно при назначении высоких доз. Показаны статины.

Одной из наиболее эффективных мер, позволяющих уменьшить отеки, остается бессолевая диета. Объем принятой жидкости за сутки не должен превышать объем выделенной мочи более чем на 200 мл.

**При гипертоническом ХГН** необходимы умеренные ограничения режима; трудоспособность обычно сохранена или умеренно снижена. Необходимо уменьшить потребление поваренной соли. Используются различные гипотензивные средства: ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы.

**При смешанном ХГН** режим и трудоспособность ограничены. Необходима диета с ограничением поваренной соли. Назначают гипотензивные средства, диуретики. При выраженной активности ХГН цитостатики, дипиридамол, при умеренной гипертонии эти препараты можно сочетать с небольшими дозами кортикостероидов (4-компонентная схема).

**При быстро прогрессирующем гломерулонефрите** применяют 4-х компонентную схему лечения, плазмаферез, пульс-терапия преднизолоном или преднизолон+цитостатик, лечение основного заболевания. При развитии почечной недостаточности необходимо выполнение гемодиализа. У ряда больных возникает необходимость пересадки почки.

#### **Лечение нефротического криза**

Состоит в восполнении объема плазмы с помощью внутривенного введения белковых растворов и плазмозаместителей. Помимо плазмозамещающей терапии, применяют антикининовые (пармидин в дозе 2 г/сут), антигистаминные лекарственные препараты.

#### **Лечение некоторых морфологических вариантов ХГН**

##### **С минимальными изменениями клубочков**

- Стероидная терапия (наиболее эффективны)
- Комбинация циклофосфида и глюкокортикостероидов

##### **Мезангиопролиферативный ХГН**

- ГКС и цитостатики или 4-х компонентная терапия.



### **Мембранозная нефропатия**

- Некоторые нефрологи сомневаются в необходимости активной терапии.
- У части больных рационально применение ГКС, а при неэффективности – цитостатики.

**Мезангиокапиллярный ГН.** Преднизолон, дипиридамо́л, аспирин, варфарин.

**Фокально-сегментарный гломерулосклероз.** Наиболее резистентная к лечению форма. Применяют циклофосфамид.

### **Санаторно-курортное лечение**

Направляют больных после купирования острых проявлений гломерулонефрита, при отсутствии выраженных нарушений функции почек, в санатории: Байрам-Али, Ситоран-Махи-Хаса, Южного берега Крыма и др.

### **Результаты лечения**

При хроническом гломерулонефрите удастся лишь замедлить темп развития заболевания, предупредить формирование ХПН, добиться более длительных ремиссий, сохранить трудоспособность больных. Сообщения о излечении при ХГН единичны и не всегда убедительны.

### **Профилактика ХГН**

Первичная профилактика связана с профилактикой острого гломерулонефрита и успешным его лечением.

Вторичная профилактика направлена на предупреждение рецидивов. Основные мероприятия: рациональное трудоустройство, решение вопроса о группе инвалидности, соблюдение режима труда и отдыха, закаливание, санация хронических очагов инфекции, своевременное лечение острых инфекционных заболеваний и обострений хронических, исключение введения вакцин и сывороток.

Организационные мероприятия по вторичной профилактике выполняются в рамках диспансерного наблюдения участковым терапевтом и нефрологом.

### Гломерулонефриты в классификации МКБ-10

#### В ГЛОМЕРУЛЯРНЫЕ БОЛЕЗНИ (N00-N08)

- RN00 Острый нефритический синдром
- RN01 Быстро прогрессирующий нефритический синдром
- RN02 Рецидивирующая и устойчивая гематурия
- RN03 Хронический нефритический синдром
- RN04 Нефротический синдром
- RN05 Нефритический синдром неуточненный
- RN06 Изолированная протеинурия с уточненным морфологическим поражением
- RN07 Наследственная нефропатия, не классифицированная в других рубриках

## ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Острая почечная недостаточность (ОПН) – потенциально обратимое, быстрое (развивающееся в течение нескольких часов или дней) нарушение гомеостатической функции почек, чаще всего ишемического или токсического генеза.

### Частота ОПН

Частота ОПН и особенно ее причины широко варьируют в разных странах, но в целом на 1 млн. взрослого населения в течение одного года приходится 40 случаев острой почечной недостаточности, для лечения которых необходимо как минимум 200 гемодиализов. ОПН встречается почти у 30 % больных в отделениях интенсивного наблюдения.

ОПН разделяют на преренальную, связанную с недостаточным кровообращением почек, ренальную, вызываемую поражением почечной паренхимы и постренальную, обусловленную препятствиями оттоку мочи.

**Преренальная ОПН (55 % случаев).** При преренальной ОПН исходно функция почек сохранена. Нарушение гемодинамики и уменьшение почечного кровотока приводят к развитию азотемии. При длительно сохраняющихся нарушениях гемодинамики преренальная ОПН переходит в ренальную.

Основные причины преренальной ОПН:

- 1) состояния, сопровождающиеся уменьшением сердечного выброса (кардиогенный шок, тампонада сердца, аритмии, сердечная недостаточность, эмболия легочной артерии);
- 2) вазодилатация (сепсис, анафилаксия);
- 3) уменьшение объема внеклеточной жидкости (ожоги, кровопотеря, дегидратация, диарея, цирроз печени с асцитом, нефротический синдром, перитонит).

**Ренальная ОПН (40 % случаев).** Обусловлена тяжелым поражением паренхимы почек. В 75% случаев связана с ишемическим (шок и дегидратация) и токсическим (нефротоксины) поражением почек и в 25% случаев – другими причинами: воспалением в почечной паренхиме и интерстиции (острый гломерулонефрит, интерстициальный нефрит), сосудистой патологией (васкулиты, тромбоз почечных артерий, вен, расслаивающая аневризма аорты и т. д.).

Важнейшие причины ренальной ОПН:

- 1) ишемия (шок гиповолемический, кардиогенный, септический, анафилактический с некорригируемой преренальной ОПН; дегидратация);
- 2) воздействие нефротоксинов (антибиотики, тяжелые металлы, органические растворители, рентгеноконтрастные вещества);
- 3) воздействие пигментов (травматический и нетравматический рабдомиолиз, внутрисосудистый гемолиз);
- 4) воспаление (острый гломерулонефрит, интерстициальный нефрит);
- 5) смешанные (сосудистая патология – васкулиты, тромбоз артерий или вен; блокада канальцев – уратами, сульфаниламидами; гиперкальциемия).

**Постренальная ОПН (5 % случаев).** В отличие от прerenальной и ренальной чаще сопровождается анурией (менее 50 мл мочи в сутки). Препятствие оттоку мочи может быть на любом уровне, от почечных лоханок до мочеиспускательного канала.

Основные причины постренальной ОПН приведены в таблице 32.

### Основные причины постренальной ОПН

Механические	Функциональные
Камни мочеточников * Опухоли * Обструкция катетера Окклюзия мочеточников кровяными сгустками Ретроперитонеальный фиброз Стриктуры мочеточников Гипертрофия простаты Врожденные аномалии Воспалительный отек Обструкция шейки мочевого пузыря	Заболевания головного мозга Диабетическая нейропатия Беременность Длительное применение ганглиоблокаторов

Примечания: \* - наиболее частые причины.

Обтурация мочеточников часто обусловлена камнями, опухолями локализирующимися в мочевом пузыре или малом тазе, ретроперитонеальным фиброзом.

### Патологическая анатомия и патогенез

**Ишемия почек** является наиболее частой причиной ОПН. Развивается при различных видах шока – гиповолемическом, кардиогенном, септическом и т. д., при воздействии нефротоксинов; гемолизе. При нефротоксической ОПН гемодинамические расстройства сочетаются с действием нефротоксинов.

В развитии расстройств почечного кровотока значительную роль играют нарушения образования вазоактивных веществ: эндотелина, NO, простагландинов и др. Ишемия почек в конечном итоге ведет к истощению запасов АТФ.

Расстройства микроциркуляции ведут к нарушению функции почек и накоплению в крови олигопептидов, ведущих к интоксикации.

### Активация РАС при ОПН

Развитие ишемии почек приводит к активации ренин-ангиотензиновой системы, спазму почечных сосудов, повышению продукции ангиотензина и задержке жидкости. Кроме этого к расстройству почечного кровотока ведет повышение активности симпатoadренальной системы. Локальные компенсаторные механизмы при этом активируются: увеличивается продукция простагландина, NO, но они оказываются недостаточными.

### Роль кальция в повреждении почек при ОПН

При ишемии почки и/или действии нефротоксинов повреждаются мембраны клеток почек с увеличением их проницаемости для кальция. Увеличение поступления его в цитоплазму, а затем и в митохондрии сопровождается нарушением образования энергии, к некрозу клеток. Образовавшийся клеточный детрит блокирует каналы и усугубляет анурию.

### **Роль кислородных радикалов в патогенезе ОПН**

После эпизода ишемии почек восстановление кровотока сопровождается повышением поступления кислородных радикалов в поврежденную почку. При этом происходит повреждение клеточных мембран, повышается их проницаемость, повреждаются клетки почек. В повышении продукции свободных радикалов кислорода значительную роль играют активированные нейтрофилы.

### **Системная и локальная воспалительная реакция**

Системная воспалительная реакция при ОПН возникает в ответ на различные инфекционные и неинфекционные агенты при недостаточности естественных ингибиторов. Изменения продукции ряда клеточных и гуморальных факторов (цитокинов, эйкозаноидов, компонентов свертывающей системы крови) сопровождается лейкоцитарной инфильтрацией различных участков почечной ткани, активацией перекисного окисления липидов, повреждению почечной ткани. Деструкция клеток, нарушение ДНК, накопление мутаций, потенцирование воспалительных реакций ведет к образованию иммунных комплексов, депозитов иммуноглобулинов в мезангии, клубочках.

### **Частные причины развития ОПН**

ОПН при остром гломерулонефрите имеет различный патогенез. Часто она обусловлена:

- отеком интерстициальной ткани,
- повышением гидростатического давления в проксимальных канальцах и капсуле клубочков, снижением фильтрационного давления и клубочковой фильтрации,
- обтурацией канальцев белковыми массами или кровяными сгустками,
- процессами быстро развивающейся пролиферации в клубочках со сдавлением капиллярных петель,
- тубулоинтерстициальными изменениями,
- высвобождением вазоактивных веществ из моноцитов и других клеток.

ОПН у больных острым пиелонефритом развивается редко. При отсутствии нарушений оттока мочи кратковременная олигурия может быть связана с воспалительными инфильтратами в интерстиции.

### **Пигменты, гемоглобин и миоглобин в развитии ОПН**

Гемоглобин и миоглобин поступающий в системный кровоток при гемолизе и повреждении мышц блокируют почечные канальцы, что вызывает ОПН. Это вторая по значимости причина развития токсической ОПН после лекарств.

Внутрисосудистый гемолиз вызывался, главным образом, переливанием несовместимой крови.

Рабдомиолиз связан с тяжелыми травмами, краш-синдром, алкогольной и наркотической комами, наблюдается при электролитных нарушениях.

ОПН вызванная нефротоксинами. Около 10 % всех поступлений больных в центры острого гемодиализа обусловлена токсическими поражениями почек. Нефротоксическим эффектом обладают соли тяжелых металлов, четыреххлористый углерод, этиленгликоль и другие вещества.

При отравлении мышьяковистым водородом, помимо канальцев, поражается интерстиций, что приводит к затяжному течению процесса и сморщиванию почек, ХПН.

### **Медикаментозные средства в развитии ОПН**

Известно более 100 медикаментов, обладающих нефротоксичным эффектом. Наиболее часто ОПН возникает в связи с применением антибиотиков (в первую очередь аминогликозидов), нестероидных противовоспалительных препаратов, рентгеноконтрастных средств, хинина, анестетиков, содержащих фтор, каптоприла и т. д.

Структура причин возникновения лекарственной ОПН:

Антибиотики - 34%

Анальгетики - 20%

Нестероидные противовоспалительные препараты - 16%

Контрастные вещества - 13%.

### **Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):**

- Вызывают острое нарушение функции почек, в механизмах которого имеет значение изменения внутривисочечной гемодинамики,
- Индуцируют интерстициальный нефрит, часто сочетающийся с массивной протеинурией.
- Ингибируют активность циклооксигеназы, нарушают синтез простагландинов из арахидоновой кислоты, вызывают снижение почечного кровотока (эти эффекты более выражены при исходном снижении почечного кровотока).
- Нарушение азотвделительной функции почек под влиянием НПВП развивается в первую очередь у больных с сердечной недостаточностью, циррозом печени, нефротическим синдромом.
- Вызывают обструкцию канальцев уратами (развивается на фоне приема небольших доз НПВП и проявляется болями в пояснице, снижением клубочковой фильтрации). Наблюдается преимущественно у мужчин на фоне дегидратации.

### **Ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента в развитии ОПН**

Поражение почек при применении каптоприла связано с избыточным снижением артериального давления.

### **Роль рентгеноконтрастных веществ в развитии ОПН**

ОПН наблюдается у 5% больных после введения рентгеноконтрастных веществ. Эффекты обусловлены псевдоаллергическими реакциями, сосудистыми эффектами (спазм артериол, расстройство микроциркуляции) и прямым токсическим действием на канальцевый эпителий.

### **Сульфаниламидные препараты**

ОПН обусловлена обтурацией собирательных лоханок и даже мочеточников кристаллами сульфаниамидов. В настоящее время это осложнение встречается относительно редко.

### **Иммунодепрессанты**

ОПН обусловлена блокадой канальцев уратами, образовавшихся в связи с массивным лизисом опухолевых клеток. Чаще наблюдается при лечении миеломной болезни, лейкозов.

### **Патология сосудов в развитии ОПН**

Почти в 1% случаев ОПН развивается в результате узелкового периаартериита, гранулематоза Вегенера, склеродермии.

Односторонняя эмболия почечной артерии не приводит к ОПН. Последняя возможна только в случае двустороннего поражения или окклюзии артерии единственной почки.

### **Морфологические изменения при ОПН**

В значительной мере отражает действие причины, вызвавшей ОПН. Основным изменением является острый тубулярный некроз. В проксимальных канальцах наблюдается некроз эпителиальных клеток. Дистальные канальцы расширены, в них содержатся гиалиновые и гранулярные цилиндры, пигмент (у больных с гемолизом и рабдомиолизом).

При остром интерстициальном нефрите возникают инфильтраты, состоящие из больших и малых лимфоцитов, эозинофилов. В зонах выраженной инфильтрации наблюдаются сдавление и даже полное пережатие канальцев клетками инфильтратов. В сохранившихся канальцах отмечается дезинтеграция базальных мембран с утечкой белкового канальцевого ультрафильтрата.

Эпителий проксимальных канальцев – основное место транспорта натрия. Ишемия и усиление поступления натрия в область юкстагломерулярного аппарата стимулирует продукцию ренина, образование ангиотензина II приводит к спазму артериол почки с перераспределением кровотока и запустеванием сосудов коры.

### **Клинические проявления ОПН**

Течение ОПН традиционно делят на 4 фазы: начальную, олигоурическую, восстановления диуреза и полного выздоровления.

#### **1. Начальная стадия**

Клиническая картина определяется причиной, вызвавшей ОПН. Общим клиническим симптомом этого периода является циркуляторный коллапс, который в одних случаях бывает настолько непродолжительным, что остается незамеченным, а в других – длится сутки и более.

#### **2. Олигоанурическая стадия**

Характеризуется олигурией - снижением суточного диуреза менее 500 мл или анурией - менее 50 мл в сутки.

Олигурия развивается обычно в первые 3 дня после травмы, хирургического вмешательства, шока. Однако может развиваться и в более поздние сроки. Чем позднее развилась ОПН, тем хуже прогноз.

Длительность олигоурической фазы около 4–12 суток. Если она продолжается более 4 недель, можно предполагать развитие двустороннего кортикального некроза.

Следует учесть, что почти у 10% больных отмечается неолигурическая ОПН, при которой отмечается только повышение мочевины и остаточного азота.

### **Клинические проявления**

Отмечается вялость, иногда заторможенность больного, при неадекватном лечении может развиваться кома.

Кожные покровы сухие, шелушащиеся. Вокруг рта и носа могут быть отложения мелких кристаллов мочевины. Язык сухой, обложен серым налетом. Из рта запах мочевины.

Отмечается появление и нарастание слабости, анорексии, тошноты, рвоты, вздутия живота. Может появиться диарея, сменяющаяся запорами. При обследовании боль-

ного выявляется болезненность живота, иногда обнаруживаются симптомы раздражения брюшины. Характерна тахикардия, нарушения ритма сердца. Артериальное давление нормальное или повышенное. Тоны сердца могут быть приглушенными, границы - расширенными. Иногда развивается перикардит.

**Органы дыхания.** Характерно частое дыхание, разнокалиберные хрипы. В тяжелых случаях развивается отек легкого. Состояние больного тяжелое, выражена одышка, дыхание клочковое. Больной пытается занять положение сидя. Выделяется большое количество пенистой мокроты.

При рентгенологическом исследовании обнаруживают проявления отека легких:

При 1 стадии: усиление сосудистого рисунка, смазанность и уменьшение структуры корней. Вокруг корней мелкие очажки.

При 2 стадии легочной рисунок по периферии значительно усилен. Корни смазаны, вокруг них просветления диаметром 0,5-2 см.

При 3 стадии корни не дифференцируются. По остальным полям множественные сливные очаги затемнения.

При ацидозе развивается дыхание Куссмауля.

### **Гиперволемия**

Проявления гипергидратации: появление отеков на лице, конечностях, повышение веса тела, анасарка (плеврит, перикардит, асцит), повышение артериального давления.

Возможно появление отека головного мозга, отека легких.

### **Электролитные расстройства**

**Гиперкалиемия** обычно наблюдается у больных с обширными травмами, гематомами, при продолжающемся желудочно-кишечном кровотечении, гиперкатаболизме, переливании больших количеств крови или плазмы.

**Клинические проявления гиперкалиемии:** слабость, вялость, судорожные подергивания мышц, брадикардия.

Повышение уровня калия до 6 ммоль/л обычно бессимптомно. Дальнейшее повышение его уровня ведет к изменениям ЭКГ и появлению клинической симптоматики. Характерна слабость, вялость, судорожные подергивания конечностей, парестезии, брадикардия, снижение артериального давления. На ЭКГ - удлинение QRS, снижение амплитуды R и зубца T.

Гиперкалиемия с остановкой сердца иногда развивается через 1,5-3 суток после развития ОПН.

**Проявления гипонатриемии:** слабость, сонливость, снижение артериального давления, тахикардия, могут быть выраженные ортостатические реакции.

**Гипокальциемия.** Характеризуется судорогами мускулатуры (лицо, жевательная мускулатура, руки). На ЭКГ - увеличение продолжительности QRST (за счет ST).

**Проявления гипергидратации:** появление отеков на лице, конечностях, повышение веса тела, анасарка (плеврит, перикардит, асцит), повышение артериального давления.

**Анемия** - развивается в связи с гипергидратацией, снижением продукции эритропоэтина, задержки созревания эритроцитов в связи с интоксикацией.

**Желудочно-кишечные кровотечения.** Одно из наиболее тяжелых осложнений ОПН. Наблюдается у 10 % пациентов. Причинами являются развитие ДВС-синдрома,



нарушения кровотока в слизистой оболочке с развитием эрозий и язв желудка и кишечника, снижение содержания тромбоцитов, и продукции факторов свертывания крови. Характерна тромбоцитопения с выраженным дефектом адгезивной способности пластинок.

**Инфекционные осложнения.** Обусловлены нарушением функции лейкоцитов (нарушение фагоцитоза и образования антител, снижение клеточного иммунитета). Характерно возникновение стоматита, паротита, бронхита и пневмоний, пиелонефрита. Могут быть локальные проявления инфекции (постинъекционные абсцессы, инфицирование венозных катетеров, гнойничковые поражения кожи и др.), сепсис.

### **Метаболический ацидоз**

При ОПН быстро развивается метаболический ацидоз, усугубляющийся поражением легких, присоединением инфекции и т. д. Выраженному ацидозу сопутствует большое шумное дыхание (Куссмауля), которое сохраняется и во время гемодиализа, поскольку рН в цереброспинальной жидкости нормализуется позднее, чем в крови.

### **3. Восстановительный период**

Характеризуется постепенным возрастанием диуреза до 1800-4000 мл в сутки (полиурия). Функция канальцев восстанавливается медленно, в связи с чем, может развиться обезвоживание, гипонатриемия, гипокалиемия (клинические проявления описаны выше). В первые 5-10 дней (ранняя фаза восстановительного периода) быстро уменьшается протеинурия, но нередко обнаруживается инфекция мочевых путей. Полностью функция почек восстанавливается в течение 6-12 мес.

**Симптоматика дегидратации:** кожа сухая, тургор ее снижен. Снижается аппетит.

**Гипокалиемия** характеризуется резкой слабостью, апатией, иногда развиваются параличи. Отмечается низкое артериальное давление, экстрасистолия. На ЭКГ отмечается увеличение амплитуды зубца R и снижение зубца T.

В этот период высока вероятность развития различных гнойно-септических осложнений (от флебитов до септикопиемии), пиелонефритов.

### **4. Стадия полного выздоровления (исходов)**

Период клинического выздоровления отсчитывают с момента нормализации уровня мочевины и креатинина. Максимальное восстановление функции почек происходит в течение 6-12 месяцев.

### **Диагностика ОПН**

#### **1. Исследование диуреза.**

Измерение диуреза позволяет своевременно диагностировать ОПН более чем у 90 % больных. Однако олигурия появляется иногда только через 24-48 часов после развития ОПН. В связи с этим необходимо контролировать диурез на протяжении нескольких суток после выведения больного из шока, проведения дезинтоксикационных мероприятий.

#### **2. Исследование содержания креатинина и мочевины.**

У 10 % больных с ОПН нет выраженного снижения диуреза, поэтому оправдано ежедневное определение в плазме содержания калия, мочевины и креатинина у поступающих подозрение больных.

#### **3. Уточнение возможной причины ОПН.**

Для того чтобы установить причину ОПН нужно тщательно собрать анамнез. Необходимо уточнить не было ли в недавнем прошлом эпизодов гипотензии, не принимал

ли больной потенциально нефротоксических лекарственных препаратов, не подвергался интоксикации на производстве, не контактировал ли с животными – переносчиками лептоспироза.

Указание на наличие в прошлом затруднения мочеиспускания, слабую струю мочи у пожилых людей - наводят на мысль об аденоме или раке предстательной железы.

Дизурия, гематурия свидетельствует о возможном раке мочевого пузыря.

Указание на то, что развитию анурии предшествовало переливание крови, травма, операция, острая кровопотеря, внебольничный аборт, инфаркт миокарда - сразу решает вопрос о ее характере.

Необходимо также выяснить имела ли место интоксикация сулемой, 4-х хлористым углеродом и другими ядами, поражающими паренхиму почек.

При объективном исследовании важное значение имеет повышение температуры тела (сепсис, лептоспироз), наличие отеков, гипертонии, изменения в моче (нефрит, желтуха, анемии, анаэробный сепсис) и так далее.

#### 4. Исследование мочи.

Существенное значение имеет исследование мочи. Присутствие в осадке эритроцитарных цилиндров свидетельствует о поражении клубочков (острый гломерулонефрит), обильный клеточный детрит указывает на ишемическую или нефротоксическую ОПН, наличие полиморфно-ядерных лейкоцитов или эозинофилов характерно для интерстициального нефрита.

#### 5. Катетеризация мочевого пузыря.

В сомнительных случаях рационально использовать катетеризацию мочевого пузыря. Если катетер в мочевой пузырь провести не удастся можно предполагать наличие патологии предстательной железы, больного следует немедленно направить в урологическую клинику. Если катетер легко проходит в мочевой пузырь, а мочи нет или меньше 100 мл, то следует думать о ренальной или надренальной ОПН.

### Дифференциальная диагностика преренальной и ренальной ОПН

В определенной мере может быть использована оценка уровня натрия в моче и соотношения креатинина плазмы и мочи.

При преренальной ОПН содержание в моче натрия и хлора снижено, а соотношение креатинин мочи/креатинин плазмы (К<sub>рм</sub>/К<sub>рп</sub>) повышено, что свидетельствует о сохранной концентрационной функции.

При ренальной ОПН характерно обратное соотношение (таблица).

Следует учитывать, что исследование состава мочи при предшествующем поражении почек, назначении диуретиков не имеет диагностического значения.

### Дифференциальная диагностика преренальной и ренальной ОПН

Показатель	Преренальная ОПН	Ренальная ОПН
Концентрация $\text{Na}^+$ , ммоль/л	<20	>20
К <sub>рм</sub> /К <sub>рп</sub>	>20	<20
Экскретируемая фракция $\text{Na}^+$ ( $\text{Na}_\text{м}/\text{Na}_\text{п}$ )/( $\text{K}_\text{рм}/\text{K}_\text{рп}$ )*100 %	<1%	>1%

### Лечение

В первой стадии основной является лечение основного заболевания, борьба с шоком, коррекция расстройств микроциркуляции.

### **Диета**

В период олигоанурии должна быть безбелковой, обеспечивать 1500–2000 ккал/сут. При невозможности приема пищи назначают внутривенно введение глюкозы, смеси аминокислот, интралипида. Объем вводимой жидкости должен соответствовать объему выделенной мочи плюс 400 мл.

### **Терапия шока**

Важнейший фактор профилактики и лечения ОПН. Необходимо восполнить объем циркулирующей крови (плазму, белковые растворы, полиглюкин, реополиглюкин), которые необходимо вводить под контролем центрального венозного давления. Его повышение более 10 см водного столба связано с опасностью развития отека легких.

С целью поддержания артериального давления используется допамин, допмин и др. препараты. Особенно эффективна комбинация фуросемида 30–50 мг/(кг ч) с допамином в дозе 3 мкг/(кг\*мин), уменьшающая почечную вазоконстрикцию.

### **Улучшение реологических свойств крови**

Достигается назначением гепарина подкожно 5 тысяч ед. 4 раза в сутки. С этой же целью применяют трентал в дозе 400–1200 мг в сутки, курантил в дозе 150 мг в сутки.

Снижение агрегационных свойств клеток крови может достигаться внутривенным введением альбумина 10–20% раствор 100–200 мл в сутки или реополиглюкина 400 мл в сутки.

### **Коррекция гипергидратации**

Суточное введение жидкости должно соответствовать ее потере с мочой, рвотой, диареей. Состояние водного баланса контролируется ежедневным взвешиванием больных. Масса больных должна не меняться или уменьшаться на 0,25–0,5 кг. Ежедневно следует определять концентрацию натрия в плазме. Снижение этого показателя является признаком гипергидратации.

Для коррекции гипергидратации используют петлевые диуретики. Средняя доза лазикса 200–400 мг в сутки, буметанида – до 10 мг.

### **Предупреждение гиперкалиемии**

Заключается в ограничении калия в пище, своевременной хирургической обработке ран, удалении некротических участков, дренировании полостей и т. д. Уменьшение белкового катаболизма пытаются предупредить лечением инфекционных осложнений, назначением анаболических стероидов.

Повысить поступление калия в клетки возможно внутривенным введением 100–200 мл. 40% глюкозы и 20 ЕД инсулина короткого действия.

### **Гипокальциемия**

Коррекция достигается путем применения внутрь кальция карбоната или внутривенного введения 10–20 мл 10 % раствора кальция глюконата.

### **Гипермагниемия**

Необходимо исключение приема магний содержащих антацидов. Достаточно введение препаратов кальция.

### **Желудочно-кишечные кровотечения**

Предупреждение обеспечиваются с помощью применения антацидов или H<sub>2</sub> блокаторов.

При большой кровопотере (более 800-900 мл) следует перелить эритроцитарную массу или отмыемые эритроциты.

### **Коррекция ацидоза**

Лечение требуется при уровне бикарбоната более 15 ммоль/л или pH менее 7,2. Обеспечивается пероральным приемом щелочных растворов или внутривенным введением 4% раствора бикарбоната натрия. Суточная доза обычно 100-150 мл в сутки. С этой же целью может применяться гипербарическая оксигенация.

### **Коррекция белкового обмена**

Для снижения катаболизма белка применяют до 100-150 г глюкозы в сутки. Ретаболил 1,0 внутримышечно через 4 дня. Для парентерального питания используют жировые эмульсии. При низком содержании белка вводится 50-100 мл 10% альбумина.

### **Коррекция артериального давления**

Повышение артериального давления корректируется назначением мочегонных препаратов, клофелина, анаприлина.

### **Показания к лечению гемодиализом:**

- Гипергидратация (отек легких, полисерозиты, отек головного мозга), ацидоз
- Повышение уровня калия в крови более 6 ммоль/л (По Harrison – 7 ммоль/л)
- Повышение мочевины в крови более 25 ммоль/л.

Процедуры гемодиализа проводят ежедневно или через день, увеличивая пищевой белок до 40 г/сут. и разрешая употреблять больным до 1 л жидкости сверх экстрауренальных потерь.

При выраженной гипергидратации рационально проведение изолированной ультрафильтрации с выделением около 2,5 л жидкости в сутки.

В настоящее время полагают, что рационален ранний гемодиализ, позволяющий предупредить развитие тяжелых метаболических осложнений.

### **Лечение в период полиурии**

Продолжение программы гемодиализа и/или гемосорбции. Синдромная коррекция электролитных нарушений. Терапия антибиотиками с целью предупреждения инфекционных осложнений. Лучше пенициллин или макролиды.

### **Осложнения у больных после ОПН**

- инфекция мочевых путей,
- пиелонефрит с ним часто связано развитие ХПН.

### **Особенности лечения различных форм ОПН**

#### **ОПН в результате сепсиса и при отравлениях**

Гемодиализ комбинируют с гемосорбцией, которая обеспечивает удаление из крови различных токсинов.

При миеломе, тромботической тромбоцитопенической пурпуре, криоглобулинемии показано проведение плазмафереза.

При краш-синдроме для удаления миоглобина и купирования ДВС также рационально проведение плазмафереза с целью удаления токсинов и миоглобина.

#### **При инфекционных заболеваниях**

Предупреждение инфекционных осложнений: обработка ран, отдельные палаты, асептика во время выполнения обследований и лечебных процедур, выполнение санитарно-гигиенических норм. Используют малотоксичные антибиотики, такие как пенициллины, цефалоспорины. Однако и их дозы должны быть низкими.

#### **Исходы ОПН**

- Полное выздоровление наступает почти у 75 % больных.
- ХПН развивается у 10 % выживших после ОПН.
- Летальность не превышает 8%,
  - при присоединении легочной, сердечной или печеночной недостаточности летальность до 70%,
  - при сочетанном поражении органов - до 100%.

Неблагоприятный прогноз чаще наблюдается при олигурии менее 400 мл в сутки и повышении креатинина более 3 ммоль/л.

### **Классификация острой почечной недостаточности в МКБ-10**

**В ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (N17-N19)**

**R N17 Острая почечная недостаточность**

**S N17.0 Острая почечная недостаточность с тубулярным некрозом**

**S N17.1 Острая почечная недостаточность с острым кортикальным некрозом**

**S N17.2 Острая почечная недостаточность с медуллярным некрозом**

**S N17.8 Другая острая почечная недостаточность**

**S N17.9 Острая почечная недостаточность неуточненная**

## **ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) – симптомокомплекс, развивающийся в результате постепенной гибели нефронов при прогрессирующих заболеваниях почек, сопровождающийся ухудшением клубочковых и канальцевых функций почек до такой степени, что они не в состоянии поддерживать нормальный состав внутренней среды организма.

Почки обладают большими компенсаторными возможностями, гибель даже 50% общего количества нефронов может не сопровождаться клиническими проявлениями. Только при снижении клубочковой фильтрации (КФ) до 30–40 мл/мин (снижение численности нефронов до 30%) в организме происходят задержка мочевины, креатинина и других продуктов азотистого обмена. При терминальной стадии количество функционирующих нефронов менее 10%.

### **Частота выявления**

Частота выявления 80–120 на 1 миллион населения. В Японии 710 диализных мест на 1 млн. населения. Необходимость гемодиализов в среднем 200–250 на 1 миллион населения. Возникает 32 новых случаев ХПН на 1 млн. населения.

### **Причины ХПН:**

- 1) заболевания, протекающие с преимущественным поражением клубочков (хронический гломерулонефрит, подострый гломерулонефрит), канальцев и интерстиция (хронический пиелонефрит, интерстициальный нефрит);
- 2) диффузные болезни соединительной ткани и васкулиты (СКВ, системная склеродермия, узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера, геморрагический васкулит), протекающие с поражением почек;
- 3) болезни обмена веществ (сахарный диабет, амилоидоз, подагра, цистиноз, гипероксалурия);
- 4) врожденные заболевания почек (поликистоз, гипоплазия почек, синдром Фанкони, синдром Альпорта, диффузный мезангиальный нефросклероз, nail-patella-синдром и другие врожденные заболевания скелета, сочетающиеся с нефропатией);
- 5) первичные поражения сосудов: злокачественная гипертензия, стеноз почечных артерий, гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия);
- 6) обструктивные нефропатии: мочекаменная болезнь, гидронефроз, опухоли мочевого пузыря;
- 7) большие дозы лекарств, обладающих нефротоксическим эффектом (антибиотики из группы аминогликозидов и тетрациклинов, противотуберкулезные препараты и др.).

### **Наиболее частые причины ХПН:**

- |      |                                |
|------|--------------------------------|
| 71 % | - хронический гломерулонефрит, |
| 28 % | - диабетическая нефропатия     |
| 27 % | - хронический пиелонефрит,     |
| 24 % | - артериальная гипертензия,    |
| 2 %  | - остальные причины.           |

У детей ХПН обусловлена наследственными и врожденными нефропатиями: поликистоз почек, цистиноз, оксалоэ, синдром Альпорта, рефлюкс-нефропатия.

**У пожилых ХПН** чаще связана с генерализованным атеросклерозом, гипертонической болезнью, диабетом, подагрой, урологическими и онкологическими заболеваниями.

### **Патогенез**

В основе ХПН лежит развитие гиперазотемии, выраженных расстройств водно-электролитного баланса, кислотно-щелочного равновесия, нарушения белкового, углеводного и липидного обменов, гомеостатической функции почек.

Несмотря на многообразие этиологических факторов, морфологические изменения в почках при выраженной ХПН однотипны. Они сводятся к преобладанию фибропластических процессов с замещением функционирующих нефронов соединительной тканью, гипертрофии оставшихся (ремнантных) нефронов и утратой морфологического своеобразия исходного процесса.

Повышенная нагрузка на функционирующие нефроны усугубляет их структурные изменения и является, по современным представлениям, основным не иммунологическим механизмом прогрессирования ХПН.

При уремии наблюдается и ряд приспособительных феноменов, облегчающих работу почек. Например, ретенция уратов у больных с ХПН, что приводит не только к повышению содержания мочевой кислоты в сыворотке крови, но и выпадению ее кристаллов в мягких тканях.

### **Нарушения азотвыделительной функции почек**

Параллельно задержке уратов в сыворотке крови больных накапливаются гиппуровая кислота и индоксил сульфат, ингибирующие транспорт уратов в канальцах и способствующие увеличению фракционной экскреции мочевой кислоты. Сказанное справедливо и в отношении ряда других веществ. Повышение в крови количества азотистых шлаков увеличивает осмотическую нагрузку на почки, что приводит к повышению экскреции воды, мочевины, креатинина и т. д.

### **Уремические токсины**

Мочевина, с которой связывают развитие таких уремических симптомов, как тошнота, рвота, головная боль, склонность к кровоточивости, является наименее токсичным продуктом.

Имеется мало доказательств токсичности креатинина, хотя некоторые продукты его распада – М-метилгидантонин, креатин, саркозин, метиламин, оказывают токсический эффект.

### **Уремические токсины:**

Мочевина  
Гуанидин  
Метилгуанидин  
Диметилгуанидин  
Креатинин  
Креатин  
Гуанидинсукциновая кислота  
Ураты  
Конечные продукты метаболизма нуклеиновых кислот

Конечные продукты метаболизма аминокислот:  
Триптофан  
Тирозин  
Фенилаланин  
Полиамины  
Фенолы  
Индолы



## Средние молекулы при ХПН

**Средние молекулы (СМ)** – вещества с молекулярной массой от 50 до 5000 дальтон (полипептиды, индолы, алкалоиды, гликоли, индоксилсульфат, мионинтокситол и др.).

Накапливаются в крови при уремии и некоторых других заболеваниях (заболевания соединительной ткани, инфаркт миокарда, панкреатит, менингит, экзогенные отравления, печеночная кома, циркуляторный шок, физическое перенапряжение и т.д.), отражают тяжесть состояния больных.

**Источник образования СМ** точно неизвестен. Некоторые идентифицированные пептиды представляют собой продукты деградации сывороточных белков, в частности бета-цепи фибриногена. Бета-2-микроглобулин, образуются из пищевых белков. Спермидин является продуктом жизнедеятельности кишечных бактерий.

### Эффекты СМ

- СМ оказывают выраженные биологические эффекты, имитирующие *in vitro* и в эксперименте на животных нарушения, характерные для уремии.
- Полиамин спермин уменьшает количество эритроидных клеток в костном мозге, ингибирует инкорпорацию железа в гемоглобин, синтез глобина, активность дельта-аминолевулиновой кислоты.
- Фракции с молекулярной массой 500 - тесно коррелирует с выраженностью уремической полинейропатии.
- Дипептид бета-аспартатглицин с молекулярной массой 1187–1829 при внутривенном введении вызывает изменение поведения животных.
- Основной пептид, выделенный из крови больных и из диализирующей жидкости, способен образовывать прочный комплекс с инсулином, затрудняя или делая невозможным связывание инсулина со специфическими клеточными рецепторами, что приводит к нарушению утилизации глюкозы. Этот комплекс пептид–гормон подавляет стимулирующее влияние инсулина на  $Mg^{2+}$ -АТФазу мембран жировых клеток, тормозя активность липопротеинлипазы и способствуя, таким образом, развитию гипертриглицеридемии.
- Пептид с молекулярной массой около 5000 на 30–65% снижает биосинтез глюкозы срезами печени, а с молекулярной массой 1000–1500 тормозит *in vitro* утилизацию глюкозы различными тканями.
- С воздействием СМ связывают нарушение липидного и углеводного обмена.
- СМ тормозят синтез белка, активность ряда ферментов (ЛДГ, транскетолаз, пируваткиназы, аденилатциклазы и т. д.), синтез адениловых нуклеотидов.
- СМ при уремии приводят к дефектам клеточного и гуморального иммунитета. Эффекты связаны с расстройствами функции макрофагов, Т- и В- лимфоцитов, угнетают фагоцитоз и миграцию клеток.

### Нарушения эндокринной системы

Так в крови повышается уровень инсулина, в связи с чем, может снижаться уровень глюкозы и нарушается энергетическое обеспечение клеток.

Повышается уровень соматотропного гормона.

Снижение уровня эстрогенов приводит к бесплодию. У мужчин снижен уровень тестостерона, развивается олигоспермия, импотенция.

### **Гипокальциемия, роль паратгормона при ХПН**

Витамин Д<sub>3</sub> не обладает биологической активностью, но служит предшественником 1,25-дигидроксихолекальциферола (7-дегидрохолестерол → Холекальциферол (Д<sub>3</sub>) 25-гидроксихолекальциферол 1,25-дигидроксихолекальциферол.). Витамин Д<sub>3</sub> гидроксилируется сначала в печени, затем в почках, а оттуда переносится в другие органы и ткани, где регулирует обмен кальция. При ХПН снижается образование витамина Д<sub>3</sub>, что приводит к уменьшению всасывания кальция в тонком кишечнике. Гипокальциемия вызывает гиперплазию паращитовидных желез и повышение образования паратгормона, в связи с чем, наступает мобилизация кальция из костной ткани.

Гиперсекреция паратгормона, нацеленная на устранение гипокальциемии, приводит к мобилизации кальция из костей, развитию остеодистрофии. Проявляется парестезиями, мышечными подергиваниями, судорогами и другими осложнениями – импотенцией, полинейропатией, гипертриглицеридемией. Паратгормон считают универсальным уремическим токсином.

**Вымывание кальция из костей проявляется:** остеомалацией, остеосклерозом, фиброзирующим остеоитом, снижением роста костей у детей, аплазией костной ткани в связи с гиподинамией, алюминий индуцированной остеомалацией, связанной с диализом, отложением амилоида в костную ткань в связи с гемодиализом. Клинически проявляются болями в костях, патологическими переломами.

**Развитие амилоидоза костей** связано с отложением β<sub>2</sub>-микроглобулина, который ведет к развитию туннельного синдрома на запястьях, синовитов рук, артропатий, кист костей, спондилоартропатий и псевдоопухолей головок костной ткани.

Развитие гиперурикемии приводит к возникновению вторичной подагры и артритов.

**Гиперфосфатемия.** (Повышение уровня фосфора в сыворотке крови более 1,4 ммоль/л). 95 % неорганического фосфатов фильтруется в клубочках, значительная часть реабсорбируется в проксимальных и дистальных канальцах. Реабсорбцию увеличивает витамин D, гормон роста, уменьшает паратгормон. Повышение уровня фосфатов в крови отмечается при снижении клубочковой фильтрации менее 25 мл/мин. Повышение в крови фосфатов приводит к снижению в крови ионизированного кальция. В результате стимулируется повышение продукции паратгормона. Таким образом, гиперфосфатемия является важным пусковым механизмом вторичного гиперпаратиреоза при ХПН.

### **Нарушения метаболизма липопротеинов**

Характерна гипертриглицеридемия, снижение в плазме ХС-ЛПВП, увеличение Лр(а). Холестерин плазмы крови незначительно увеличен. Причины этих нарушений метаболизма неизвестны. Усиление синтеза триглицеридов может быть связано с гиперинсулинемией, снижением активности липопротеинлипазы.

### **Нарушения водного и электролитного обмена**

Уже на ранних стадиях ХПН нарушается способность почек к концентрации мочи. Связано это с повреждением мозгового слоя почки, снижением чувствительности собирательных трубочек к вазопрессину, развитием осмотического диуреза в оставшихся нефронах.

Оставшиеся нефроны функционируют в условиях повышенной осмотической нагрузки и должны выводить в минуту гораздо больше растворимых веществ, чем в норме. Это приводит к повышению объема мочи и полиурии, никтурии.

При ХПН снижается плотность мочи, развивается изостенурия, и в последующем гипостенурия. Нарушение концентрационной функции особенно выражено при интерстициальном нефрите, пиелонефрите, поликистозе почек.

Позже, чем нарушение концентрационной функции почек, развивается снижение способности почек к разведению. В стадии уремии суточный диурез снижается до 600–800 мл, что является одним из показаний к применению гемодиализа.

#### **Наиболее значимые электролитные расстройства:**

- Гиперкалиемия,
- Гипернатриемия,
- Гипонатриемия
- Гипокальциемия

#### **Нарушения обмена натрия**

В ранней стадии ХПН баланс  $\text{Na}^+$  поддерживается повышением экскреции  $\text{Na}^+$ , обусловленной поражением перитубулярных факторов и осмотического диуреза, вызванного сохранением растворенных веществ. В поздней стадии ХПН оставшиеся нефроны не обеспечивают выведение нормальных количеств  $\text{Na}^+$ , поэтому  $\text{Na}^+$  пищи задерживается, что ведет к АГ, гипervолемии с застойной сердечной недостаточности и отекам. Гипонатриемия может быть вызвана чрезмерным потреблением воды, нарушением способности почек к разведению, ограничением потребления  $\text{Na}^+$ .

При ХПН выделение натрия с мочой сохраняется при ХПН достаточно долго. Адаптация выделения натрия при снижении массы нефронов обеспечивается снижением реабсорбции его в проксимальном и дистальном отделах нефронов и повышением экскреции.

По мере прогрессирования почечной недостаточности почки теряют способность сохранить натрий. Может развиваться солевое истощение, что наблюдается при пиелонефрите, поликистозе. Гипонатриемия проявляется слабостью, гипотонией, ухудшением функции почки.

В поздний период у ряда больных с ХПН возникает задержка натрия, в связи с чем, развивается отечный синдром и артериальная гипертензия.

Нарушена также способность быстро реагировать на изменение содержания натрия и воды в организме. Потери натрия при поносе, рвоте и др. патологических состояний сопровождается гипонатриемией, уменьшением внеклеточной жидкости, расстройствами кровотока и ухудшением функции почек.

#### **Нарушения обмена калия**

Около 90–95 % поступающего в организм калия экскретируется почками. Поскольку экскреция калия определяется в основном функцией дистального канальца и минимально зависит от величины клубочковой фильтрации, у больных с ХПН она остается адекватной поступлению калия до тех пор, пока сохраняется достаточный диурез.

Гипокалиемия обычно свойственна ранней, полиурической стадии ХПН. Ее причинами могут быть недостаточное поступление калия с пищей, потери калия с мочой вследствие применения калийуретических мочегонных препаратов, выведение калия через желудочно-кишечный тракт.

Клиническими признаками гипокалиемии являются выраженная мышечная слабость, гиповентиляция, одышка, судороги. При ЭКГ-исследовании выявляются нарушения ритма, чаще желудочковая экстрасистолия, отмечается уплощение зубца Т и выраженный зубец U.

**Гиперкалиемия** (повышение концентрации калия в сыворотке более 5 ммоль/л) обычно развивается при падении КФ менее 15 мл/мин.

**Причины:**

1. Снижение продукции альдостерона – основного гормонального регулятора секреции калия. При ХПН отмечаются выраженное уменьшение продукции ренина в связи с поражением юктагломерулярного аппарата. Снижение в крови ренина может быть и при выраженном повышении внеклеточной жидкости и общего натрия.

2. На фоне применения для контроля гипертензии иАПФ в крови повышается активность ренина, однако, отсутствует стимуляция продукции альдостерона. Развитие в этих условиях гиперкалиемии является следствием лекарственного гиперренинистического гипопальдостеронизма.

3. Назначение гепарина больным с ХПН также может сопровождаться гиперкалиемией, поскольку он нарушает синтез альдостерона надпочечниками (селективный гипопальдостеронизм).

4. Нарастание уровня калия в крови может происходить и при инфекции, лихорадке, травмах, гемолизе, избыточном поступлении калия с пищей, приеме калийсберегающих диуретиков (спиронолактона, триамтерена, амилорида), ацидозе.

Основные эффекты калия – обеспечение электрического потенциала клеточных мембран. При умеренной гиперкалиемии снижается потенциал покоя мембран мышечных и нервных клеток (в норме 90 мВ), что уменьшает разницу между потенциалом покоя и действия и резко повышает возбудимость клеток.

При повышении концентрации калия в крови до 7,5 ммоль/л потенциал покоя мембран клеток приближается к потенциалу действия, следствием чего является потеря клетками возбудимости. Развивается мышечный паралич, брадикардия, вплоть до полной остановки сердца.

На ЭКГ признаками гиперкалиемии являются высокий зубец Т и в последствии уширение комплекса QRS.

Концентрация калия в крови более 7,5 ммоль/л опасна для жизни, а более 8,5 ммоль/л, если не принять экстренных мер, быстро приводит к остановке сердца. При предшествующем поражении сердца остановка сердца может возникнуть и при концентрации калия в крови менее 7,5 ммоль/л.

**Повышение уровня магния.** Проявления - сонливость, мышечная слабость.

**Метаболический ацидоз** (связан с усилением секреции бикарбоната, нарушением секреции ионов водорода). Обычно развивается при снижении величины КФ менее 25% от нормального уровня.

Умеренный ацидоз, как правило, клинически не проявляется, признаком тяжелого ацидоза является сонливость, кожный зуд, гипотермия, дыхание Кулсмауля.

Лабораторные признаки метаболического ацидоза: снижение pH плазмы крови ниже 7,35, стандартного бикарбоната менее 20 ммоль/л, pH мочи падает до 4,8–5,0. Экскреция с мочой титруемых кислот обычно нормальная или умеренно снижена, экскреция аммония снижается до 50% от нормальных значений.

**Гипотермия** связана со снижением образования энергии, нарушением транспорта натрия. Гемодиализ обычно восстанавливает нормальную температуру тела.

**Активация ренин-ангиотензинной системы и развитие артериальной гипертензии**

Ишемия почек при заболеваниях почек ведет к повышению продукции ренина, ангиотензина II и альдостерона. Мощный вазоконстриктор ангиотензин II снижает почечный кровоток, что способствует прогрессированию ХПН.

С активацией РАС связывают развитие артериальной гипертензии, которая часто стойкая, трудно поддается лечению или даже приобретает злокачественный характер.

С развитием артериальной гипертензии связывают поражение органов-мишеней (инфаркт миокарда, инсульты, развитие острой левожелудочковой недостаточности, хронической сердечной недостаточности, ретинопатии). Повышение артериального давления приводит к прогрессированию ХПН.

### **Расстройства гемопоэза**

Развитие интоксикации сопровождается депрессией кроветворения, снижением продукции тромбоцитов и эритроцитов. Снижение продукции эритроцитов связывают со снижением продукции в почках эритропоэтина. Уменьшение эритроцитов и гемоглобина может быть также связано с кровотечениями.

В некоторых случаях снижен уровень лейкоцитов. Снижение уровня тромбоцитов связано с повышением потребления их в связи с активацией ДВС.

### **Иммунные нарушения**

Связаны с интоксикацией, нарушением функционального состояния клеточной и гуморальной систем иммунитета, снижением активности макрофагов. В связи с этим повышается чувствительность к инфекции. Часто отмечаются бронхиты, риниты, гаймориты, пневмонии и др. инфекционные осложнения.

### **Дистрофические изменения во всех внутренних органах**

В связи с выраженной интоксикацией отмечаются выраженные дистрофические нарушения во всех внутренних органах (ЦНС, миокард, мышцы и др.).

### **Классификации**

Общепринятой классификации ХПН нет.

**Е.М.Тареев** делит ХПН на 2 стадии:

- 1 – начальная стадия. Снижение клубочковой фильтрации до 40 мл/мин.
- 2 – терминальная стадия. Снижение клубочковой фильтрации менее 40 мл/мин.

**М.Я.Ратнер** на основании изменений уровня креатинина крови выделяют:

- |            |                      |
|------------|----------------------|
| I стадия   | - 0,18-0,44 ммоль/л. |
| II стадия  | - 0,44-0,88 ммоль/л. |
| III стадия | - 0,88-1,3 ммоль/л.  |
| IV стадия  | - более 1,3 ммоль/л. |

**ХПН делят на 4 стадии (А.С.Чиж, В.С.Пилотович):**

1-я - латентная - скудные клинические признаки при нормальном уровне азотистых метаболитов в крови. Клубочковая фильтрация снижена до 50-60 мл/мин, а осмолярность мочи - до 400-500 мосм/л.

2-я - компенсированная - кроме общих симптомов развивается полиурия с потерей электролитов, клубочковая фильтрация 30-45 мл/мин, осмолярность мочи не более 350 мосм/л.

3-я - интермиттирующая - имеет четкие клинические признаки - слабость, недомогание, тошнота, подъем уровня мочевины, креатинина, снижение клубочковой фильтрации до 20-30 мл/мин, гипонатриемия, гиперфосфатемия.

4-я - терминальная - прогрессирующая гиперазотемия со снижением клубочковой фильтрации менее 20 мл/мин, подъемом мочевины свыше 20 ммоль/л, креатинина - до 1,0 ммоль/л и выше, с декомпенсированным метаболическим ацидозом.

### **Клиника и диагноз**

**Наиболее важные синдромы, которые следует выделить в клинической картине ХПН:**

- Астенический
- Диспепсический
- Дистрофический
- Поражений костной системы
- Нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы
- Геморрагический синдром
- Анемии
- Поражения нервной системы
- Инфекционные осложнения

### **Клинические проявления начальных стадий**

На начальных стадиях ХПН клиническая картина характеризуется преимущественно проявлениями основного заболевания.

Если нет тяжелой гипертензии и ее осложнений, то начальный период ХПН беден яркими клиническими симптомами. Больные чаще предъявляют жалобы на слабость, снижение аппетита, нарушение сна, трудоспособности.

### **Диагноз**

На ранних стадиях наиболее информативными клиническими проявлениями ХПН являются нормохромная анемия в сочетании с полиурией и артериальной гипертензией.

Для диагностики ХПН наиболее информативны и надежны определение максимальной относительной плотности (осмолярности) мочи, величины клубочковой фильтрации и уровня креатинина в сыворотке крови.

Снижение максимальной относительной плотности мочи ниже 1018 в пробе Зимницкого, снижение клубочковой фильтрации (при суточном диурезе не менее 1,5 л) ниже 60—70 мл/мин свидетельствует о начальной стадии ХПН.

Для ХПН характерен низкий удельный вес мочи, изостенурия. Показатели удельной плотности мочи 1018 и выше практически исключают ХПН.

Гиперкреатининемия. Уровень креатинина в крови объективно и наиболее стабильно отражает нарушение азотовыделительной функции почек при ХПН. Во всех классификациях ХПН делится по тяжести на основании уровня креатинина в крови или величины клубочковой фильтрации.

**Повышение в крови мочевины и остаточного (небелкового) азота.** В норме небелковый азот состоит на 50% из азота мочевины. При ХПН доля мочевины в остаточном азоте повышается до 90%. У здорового человека клиренс мочевины составляет в среднем 75 мл/ин, а содержание ее в крови 2,5 – 8,3 ммоль/л.

Увеличение концентрации мочевины в крови в отсутствие почечной патологии наблюдается при обезвоживании в результате поноса или рвоты, при повышении катаболизма белков. При снижении функции почек отмечается увеличение в крови мочевины и креатинина, наблюдается при уменьшении клубочковой фильтрации ниже 40% нормы.

Размеры почек. При ХПН, развившейся на фоне амилоидоза, и поликистоза уменьшение размеров почек не так выражено, как на конечных стадиях гломерулонефрита и пиелонефрита. Нормальные размеры почек при нарастающей ХПН позволяют думать об обострении патологического процесса в почках, при лечении которого еще можно добиться улучшения почечной функции.

Для оценки размеров почек используют методы рентгеновского и ультразвукового исследования больных, ЯМР, компьютерную томограмму. Эхография может иметь дополнительное диагностическое значение, поскольку дает возможность выявить очаговый патологический процесс в почке (опухоль, киста, абсцесс, туберкулезный очаг, нефролитиаз).

Радиоизотопная ренография является чувствительным методом раннего выявления снижения функции почек. Основана на способности канальцевого эпителия почек извлекать из кровотока и секретировать меченый  $^{131}\text{I}$ -гиппуран. При ХПН ренографические кривые выглядят плоскими и вытянутыми. Исследование нетравматично, не требует специальной подготовки больных и не оказывает заметного лучевого воздействия.

#### **Трудности диагностики ХПН на ранних стадиях**

Возможно многолетнее малосимптомное течение ХПН, что особенно характерного для хронического пиелонефрита и латентного нефрита.

Полиморфизм проявлений ХПН и выходу на первый план выходят ее неспецифических проявлений, “масок” (анемии, гипертонии, подагры, астенических проявлений).

Реже первым клиническим проявлением ХПН могут быть токсические или метаболические реакции, обусловленные нарушениями фармакодинамики лекарств.

#### **Клинические проявления поздних стадий ХПН**

При прогрессировании ХПН клиническая картина становится более яркой. В более поздние стадии отмечается нарастание слабости, появляется тошнота, металлический вкус во рту, икота, рвота.

Усиливаются слабость, сонливость, утомляемость, апатия (уремическая энцефалопатия), мышечная слабость; мышечные подергивания связаны с электролитными расстройствами, в первую очередь с гипокальциемией.

Кожные покровы бледно-желтоватого цвета (сочетание анемии и задержки урохромов), «синяки» на руках и ногах. Кожа сухая, со следами расчесов, геморрагиями, язык сухой, коричневатый. При выраженной уремии изо рта ощущается запах мочи (именно мочи или аммиака, а не мочевины, которая не имеет запаха). Кожный зуд связан с задержкой "уремических токсинов", иногда мучительный.

Часто выявляют признаки дегидратации или гипергидратации. Отмечается уменьшение подкожной клетчатки в связи с кахексией. Иногда на губах обнаруживаются отложения кристаллов мочевой кислоты.

Геморрагический синдром может проявляться и гематомами, маточными, носовыми кровотечениями, кровотечениями из десен, желудочно-кишечного тракта. Обычно отчетливо выражена анемия.

Развиваются разнообразные поражения костной системы, обусловленные нарушением фосфорно-кальциевого обмена: остеопороз (с болями в костях, часто с проксимальной миопатией), почечный фиброзирующий остит (при гиперпаратиреозе — с повышением содержания кальция в крови и активности щелочной фосфатазы, субпериостальными эрозиями фаланг, метастатическими кальцификатами в периферических артериях конечностей и мягких тканях, остеопорозом).

При длительной задержке мочевой кислоты может развиваться «уремическая подагра» с характерными болями в суставах, тофусами.

#### **Изменения сердечно-сосудистой системы**

Одним из ранних симптомов является артериальная гипертензия. Гипертония часто приобретает трудноконтролируемое течение, приводит к резкому снижению зрения, прогрессированию хронической и возникновению острой левожелудочковой недостаточности с отеком легких. В ряде случаев (в основном при развитии гипонатриемии) отмечается гипотензия.

Ускорение развития атеросклероза связаны с артериальной гипертензией, нарушением липидного обмена, кальцинозом аорты, клапанов сердца.

Аритмии связаны с расстройствами электролитного баланса.

Изменения ЭКГ могут быть обусловлены гиперкалиемией, гипокалиемией.

В дальнейшем формируются уремические дистрофии миокарда, миокардиты, перикардиты. В ряде случаев развивается синдром стенокардии или даже развиваются инфаркты миокарда.

У 80 % больных развивается артериальная гипертензия, что связывают с задержкой натрия. Развивается ретинопатия, сердечная недостаточность. Развитие гипертонии ускоряет темп прогрессирования почечной недостаточности. Гипертония, анемия, электролитные сдвиги ведут к развитию тяжелого поражения сердца с аритмиями, застойной сердечной недостаточностью.

Поражение миокарда вызывают гиперкалиемия, гиперлипидемия с атеросклерозом, дефицит витаминов и микроэлементов, гиперпаратиреоз.

В терминальной стадии развивается фибринозный или выпотной перикардит, проявляющийся выраженными за грудиной болями, одышкой. Может выслушиваться шум трения перикарда. До развития гемодиализа появление шума трения перикарда считали плохим прогностическим признаком («похоронный звон»). В настоящее время этот признак является важным свидетельством необходимости проведения гемодиализа.

Редко, при длительном течении заболевания развивается хронический констриктивный перикардит, тампонада сердца.



### **Изменения нервной системы**

В начальной стадии отмечаются невротические симптомы. В последующем - тяжелые полинейропатии с выраженным болевым синдромом, развитием дистрофии.

По мере прогрессирования уремии нарастает неврологическая симптоматика, появляются судорожные подергивания, усиливается энцефалопатия, вплоть до развития уремической комы, с большим шумным дыханием (дыхание Куссмауля). Иногда развивается тяжелая миопатия, когда больные не могут подняться на ступеньки, стоять в вертикальном положении.

Характерны множественные эндокринные нарушения, в том числе импотенция, аменорея, гинекомастия и др., связанные с задержкой пролактина.

### **Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта**

Ярким признаком уремии является диспепсический синдром - тошнота, рвота, икота, потеря аппетита, вплоть до отвращения к пище, поносы, реже - запоры), стоматит, глоссит, хейлит. Рвота может быть мучительной, приводить к дегидратации, электролитным сдвигам, похуданию, препятствовать приему достаточно калорийной пищи.

Основными проявлениями являются гастрит, дуоденит, пептические язвы, энтерит и колит, желудочно-кишечные кровотечения, гепатит, асцит, перитонит. В терминальной стадии могут быть стоматиты, паротиты.

### **Изменения крови**

Анемия может развиваться на самых ранних этапах заболеваний почек, когда они сохраняют еще 20%-50% своих функциональных способностей.

Анемия нормохромная, носит полифакторный характер и связана с интоксикацией, кровотечениями, гиперспленизмом, снижением всасываемости железа в кишечнике и уменьшением продукции эритропоэтина в почках.

Главные причины возникновения и прогрессирования анемии у больных ХПН на диализной терапии представлены в таблице.

### **Причины возникновения и прогрессирования анемии у больных ХПН на диализной терапии**

Причины	Механизм воздействия
ХПН	Низкий уровень эритропоэтина Высокая концентрация уремических токсинов
Кровопотери	Массивные кровопотери с клиникой постгеморрагической анемии Кровопотери при гемодиализе, суммарно превышающие 10 мл/сут
Дефицит железа	Кровопотери Терапия эритропоэтином и десфералом в условиях отрицательного баланса железа
Интоксикация алюминием	Применение при сеансах гемодиализа диализата с содержанием алюминия более 10 мкг/л Прием альмагеля, цитрусовых
Гемолиз эритроцитов	Травматизация эритроцитов во время диализа Лекарственные воздействия

	Гипофосфатемия Диализат(перегрев, токсины)
Дефицит фолиевой кислоты, В <sub>12</sub> и других витаминов	Низкое содержание в диете Удаление во время диализа Гемолиз эритроцитов Прием цитостатиков и противосудорожных препаратов
Гипоплазия и аплазия костного мозга	Интоксикация алюминием, солями тяжелых металлов Гемосидероз Лекарственные препараты Аутоиммунный конфликт

Отмечается снижение продукции и тромбоцитов, снижается их способность к агрегации. Иногда развивается лейкоцитоз, достигая высоких показателей – до 80 000 или даже 100 000 в 1 мкл.

### Патология легких

На начальных стадиях изменения выражены мало. При нарастании уровня мочевины в крови отмечается раздражение слизистых оболочек кристаллами мочевины, развиваются ларингиты, бронхиты, пневмонии, плевриты. При задержке жидкости может развиваться отек легких.

**Инфекции** приводят к резкому ухудшению функции почек. При рентгенологическом исследовании картину, напоминающую двустороннюю пневмонию может дать «уремическое легкое» - двусторонние облаковидные инфильтраты, идущие от ворот легкого, связанные с гипергидратацией и левожелудочковой недостаточностью или с повышенной трансудацией из легочных капилляров.

**Кожные проявления ХПН:** кожа сухая, расчесы на конечностях, туловище, кровоподтеки, экхимоз, желтая гиперпигментация вследствие задержки урохромов, а также изменение цвета кожи, вызванное гемохроматозом.

### Течение ХПН

Чаше отмечается медленное течение заболевания с постепенным снижением функции почек. Средняя продолжительность жизни при хроническом гломерулонефрите 7 лет, при хроническом пиелонефрите – 13 лет.

Наиболее высоки темпы прогрессирования ХПН при активном волчаночном нефрите, диабетической и амилоидной нефропатии. Медленнее прогрессирует ХПН при хроническом пиелонефрите, подагрической нефропатии, поликистозе.

### Основные причины прогрессирования ХПН

Наиболее частыми причинами прогрессирования ХПН являются инфекционные заболевания: грипп, ОРВИ, пневмонии, бронхиты, обострения основного заболевания (гломерулонефрит, пиелонефрит), пищевые интоксикации, травмы, операции, психические травмы и др.

**Неспецифические механизмы прогрессирования ХПН.** В ответ на неуклонное уменьшение почечной паренхимы происходит гемодинамическая адаптация действующих нефронов с их гиперперфузией за счет нарушения ауторегуляции почечного гломерулярного кровотока: ангиотензин II-зависимого усиления тонуса эфферентной

артериолы с одновременной вазодилатацией афферентной артериолы клубочка. Стойкая гиперфилтрация с внутриклубочковой гипертензией осложняется гипертрофией клубочков с их повреждением и последующим склерозом. Среди прочих механизмов повреждения клубочков имеют значение: протеинурия, гиперлипидемия, гиперпаратиреоз, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, увеличение нагрузки пищевым белком и фосфором, а также гипертония.

*Одним из факторов, способствующих прогрессированию нарушения функции почек при ХПН является развитие эпизодов ОПН.* В условиях нарушений ауторегуляции гломерулярного кровотока факторы, ведущие к спазму афферентной артериолы (дегидратация, потеря натрия, гипотония, ингибирование синтеза простагландинов в связи с приемом медикаментов), могут спровоцировать у больного ХПН прerenальную ОПН, часто требующую срочного применения гемодиализа (А.Ю. Николаев, 2000).

Диагностика ОПН на фоне ХПН не всегда проста. В пользу ХПН при ее дифференциальной диагностике с ОПН свидетельствуют:

- 1) данные о заболевании почек в анамнезе;
- 2) полиурия с никтурией;
- 3) стойкая гипертония в сочетании с анемией, гиперфосфатемией, симптомами гастронтерита, вторичной подагры;
- 4) уменьшение размеров почек по данным УЗИ и/или обзорной рентгенограммы.

### **Консервативное лечение**

На начальных стадиях большое значение имеет активное лечение основных болезней, которые привели к ХПН. Важно правильное ведение больных как с медленно прогрессирующими формами (поликистоз, мочекаменная болезнь, хронические гломерулонефриты), так и с быстро прогрессирующим нефритом.

Лечение больных с ХПН является одновременно патогенетическим и симптоматическим и включает мероприятия, направленные на нормализацию АД, коррекцию анемии, водно-электролитных расстройств, предупреждение накопления в организме токсических продуктов обмена.

*Коррекция гиперпаратиреоза* направлена на снижение гиперпродукции паратиреоидного гормона (ПТГ) и увеличение в крови уровня активных метаболитов витамина D (кальцифедиола, кальцитриола).

### **Диета**

Принципы организации диеты:

- Снижение содержания белка
- Снижение фосфора
- Контроль потребления жидкости, натрия и калия
- Достаточное содержание витаминов.

Важнейшим компонентом комплексного лечения больных с ХПН является диета. Суточная продукция мочевины в организме пропорциональна потреблению белка: при катаболизме 100 г протеина образуется около 30 г мочевины. Уменьшить продукцию мочевины можно, ограничив потребление белка.

Как показано в эксперименте и в клинике, ограничение потребления белка способствует снижению прогрессирования ХПН и продлению жизни больных.

Необходимо ограничение суточного потребления белка до 24–25 г. Половину этого количества должен составлять белок животного происхождения, содержащий полный набор незаменимых аминокислот, достаточное энергетическое обеспечение рациона за счет жиров и углеводов, полноценность рациона по витаминам и микроэлементам.

В Европе широкое распространение получила картофельно-яичная диета, при которой достигалась успешная консервация азота в организме при минимальном потреблении азотистых продуктов. В качестве практически безбелкового высококалорийного продукта использовался маисовый крахмал.

Диета с ограничением белка до 0,6 г/кг в сут. должна назначаться больным при повышении содержания креатинина в крови до 173 мкмоль/л, а при концентрации креатинина 444 мкмоль/л и более белковую нагрузку уменьшают еще в 2 раза.

Такие диеты, уменьшая транскапиллярное давление ( клубочковая гипертензия) и КФ, замедляют прогрессирование ХПН, в ряде случаев даже улучшают функцию почек

К числу аминокислот, не синтезируемых в организме, относятся L-лейцин, L-изолейцин, L-лизин, L-метионин, L-фенилаланин, L-треонин, L-триптофан, L-валин, L-тирозин, а при уремии и гистидин.

Использование малобелковых диет с добавлением незаменимых аминокислот позволяет заменять в диетах животный белок на растительный, что приводит к уменьшению нагрузки фосфором, который у больных с ХПН обладает определенным нефротоксическим эффектом, опосредуемым паратормоном. Вследствие этого контролируемое гиперфосфатемии при ХПН, предупреждающее развитие вторичного гиперпаратиреоза, имеет не меньшее значение для сохранения остаточной функции почек, чем ограничение белка.

#### **Коррекция расстройств азотистого обмена**

Снижение белка в пище, гемодиализ являются наиболее важными факторами коррекции белкового обмена.

Определенного, но незначительного снижения содержания азота в крови у больных с ХПН можно добиться назначением энтеросорбентов.

Энтеросорбция основывается на обратном пассаже токсинов из крови в кишечник, где они связываются с сорбентами, удалении токсических веществ, образующихся в кишечнике, изменении содержания аминокислот и липидов в кишечном содержимом.

В настоящее время в качестве энтеросорбентов используются окисленный крахмал, оксигеллюлоза, ионообменные смолы, активированный уголь др. энтеросорбенты (энтеродез, белосорб II и др.).

Улучшение белкового метаболизма может достигаться применением ретаболила и других анаболических гормонов, тестостерона.

#### **Коррекция артериальной гипертензии**

Повышение артериального давления часто отмечается при ХПН и является одним из факторов, способствующих прогрессированию ХПН. Для лечения применяют ряд гипотензивных средств.

Широко применяют диуретики. Наиболее эффективны салуретики. Наиболее мощными из которых являются фуросемид (лазикс), этакриновая кислота (урегит), буфенокс (отечественный аналог буметамида). При ХПН доза фуросемида увеличива-

ется до 160 – 240 мг/сут., урегита – до 100 мг, буфенокса – до 4 мг. Препараты увеличивают КФ и значительно повышают экскрецию калия. Обычно назначают в таблетках, при отеке легких и других urgentных состояниях – внутривенно.

Не рекомендуется использование у больных ХПН калийсберегающих диуретиков (верошпирона, триампура, амилорида). Тиазидовые диуретики (гипотиазид, хлорталидон, гидрохлоротиазид, ацетазоламид) противопоказаны.

При тяжелой гипертонии у больных с ХПН обнаруживается повышение активности ренина и альдостерона в плазме. В этих случаях более эффективными являются блокаторы бета-адренорецепторов, снижающие секрецию ренина. Рационально применение и блокатора альфа- и бета-адренорецепторов – лабетолола. За последние годы накапливается опыт применения ингибиторов ангиотензин конвертирующего фермента – каптоприла, эналаприла и др.

Блокаторы кальциевых каналов (верапамил, нифедипин, дилтиазем) также широко применяют при лечении больных артериальной гипертензией. Препараты этой группы, как правило, не оказывают отрицательного влияния на почечную гемодинамику, а в ряде случаев способны повышать КФ в связи с уменьшением сопротивления прегломерулярных артериол.

При гипертонии с далеко зашедшей ХПН и противопоказаниями к применению ингибиторов АПФ (гиперкалиемия, креатинин крови более 6 мг%, билатеральный стеноз почечных артерий, выраженный нефроангиосклероз) используют препараты, снижающие секрецию ренина: **β-блокаторы** (пропранолол, метопролол, пиндолол), блокатор α- и β-рецепторов **лабеталол**, а также **периферические вазодилататоры** (пазозин, доксазозин).

Во всех случаях применение гипотензивных средств следует начинать с малых доз с постепенным увеличением до необходимого до терапевтического уровня, так как резкое снижение АД может привести к гиповолемии и усугубить ХПН.

У некоторых больных повысить эффективность гипотензивной терапии удастся с помощью гемофильтрации.

Отсутствие эффекта от гипотензивных средств у больных с ХПН является показанием для двусторонней нефрэктомии или эмболизации почечных артерий.

### **Коррекция ацидоза**

При умеренном ацидозе достаточно ограничения белка в пище. Для коррекции ацидоза применяют внутрь гидрокарбонат натрия по 3–9 г/сутки. Возможно внутривенное капельное введение 4,2% раствора (медленно!). Объем его зависит от дефицита буферных оснований. Обычно около 100 мл на однократное введение. Менее эффективен карбонат кальция (по 2 г 4–6 раз в день). При назначении больших доз его могут возникать запоры.

### **Коррекция гиперкалиемии**

Лечение острой гиперкалиемии начинают с инфузии антагониста калия – **кальция**, который вводят внутривенно в дозе 2 г в виде 10 % раствора глюконата каждые 2–3 ч. При нарастающей гиперкалиемии необходима коррекция ацидоза. Это обеспечивает улучшение перехода калия из внеклеточной жидкости в клетки. Внутривенно вводится раствор гидрокарбоната. Снижение уровня калия достигается и применением короткодействующего инсулина (15–30 ЕД, каждые 3 часа) с глюкозой. Инсулин улучшает поступление калия в клетки.

Удаление калия из организма достигается приемом ионообменной смолы по 40–80 мг/сут., что снижает концентрацию калия в сыворотке почти на 0,5–1 ммоль/л.

Снижение уровня калия может достигаться применением средств, вызывающих диарею (сорбит). Назначение смолы рекомендуется для профилактики гиперкалиемии и при ОПН.

Однако наиболее эффективный способ лечения – гемо- или перитонеальный диализ.

#### **Коррекция гиперфосфатемии**

Снижение поступления фосфатов в крови достигается путем снижения животного белка с пищей, ограничением применения препаратов, связывающих фосфаты в кишечнике – гидроокись алюминия (альмагель и др.).

#### **Лечение остеодистрофии**

Назначают препараты кальция. Суточное потребление карбоната кальция около 3 г при КФ 10-20 мл/мин и 5 г при КФ менее 10 мл/мин. Назначение препаратов, снижающих всасывание фосфатов в кишечнике – гидроокись алюминия (альмагель) 10 мл 3-4 раза в сутки. Фосфаты образуют нерастворимые соединения с гидроокисью алюминия и выводятся. Препараты витамина D.

#### **Коррекция анемии**

Для повышения эритропоэза применяют эритропоэтин, препараты железа (при доказанном снижении его в плазме крови).

#### **Лечение инфекционных осложнений**

Применяют антибиотики, мало повреждающие ткань почек. Наиболее обосновано назначение пенициллинов и цефалоспоринов (секретируются канальцами). Нерационально применение аминогликозидов, тетрациклина в связи с их нефротоксичностью.

#### **Немедикаментозные методы лечения больных ХПН**

Основными методами лечения являются гемодиализ, плазмаферез, гемосорбция, перитонеальный диализ, интестинальный диализ, ультрафильтрация крови.

#### **Хронический гемодиализ**

Метод основан на диффузии мочевины и других уремических токсинов, электролитов через полупроницаемые мембраны, что обеспечивает нормализацию или улучшение состава плазмы крови. Выполняют 3 раза в неделю по 4 часа.

#### **Показания:**

Раннему взятию на диализное лечение (при уровне креатинина крови менее 0,6 – 0,7 ммоль/л, КФ более 10 – 15 мл/мин) подлежат больные старческого и детского возраста, больные тяжелым диабетом, ИБС, больные с нефротическим синдромом, кахексией, неконтролируемой гипертонией, хроническими инфекциями, уремической полинейропатией, гипергидратацией, гиперкалиемией, декомпенсированным метаболическим ацидозом (А.Ю. Николаев и др., 1997).

В остальных случаях диализное лечение следует начинать в терминальной стадии ХПН (при повышении уровня креатинина более 0,7 – 0,9 ммоль/л и снижении КФ ниже 10 мл/мин) после использования всех возможностей консервативной терапии.

### **Противопоказания:**

Психические заболевания, тяжелые поражения ЦНС, новообразования, тяжелые необратимые изменения различных органов и систем (в том числе при терминальной ХПН).

Процедуры гемодиализа проводятся 2-3 раза в неделю, сеанс по 4-6 часов.

### **Перитонеальный диализ**

Потребность его выполнения отмечается у 20-25% больных с ХПН.

Основан на введении в брюшную полость диализирующего раствора через специально сформированную фистулу. Диффузия токсинов и мочевины через брюшину в раствор с последующим его удалением приводит к уменьшению проявлений уремии.

Поводят обычно дважды в неделю по 18-20 ч со сменой 2 л диализирующего раствора каждые полчаса. Возможны и иные режимы проведения перитонеального диализа (например, 4 раза в день с 3,5-4 часовым интервалом и ночью с 8 часовым интервалом).

**Показания:** невозможность обеспечить постоянный доступ к сосудистой системе больного (детям), больным старше 60 лет с неустойчивой гемодинамикой, больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетической нефропатией, системными заболеваниями и выраженным геморрагическим синдромом, на время созревания атриовентрикулярной фистулы, на период восстановления функции почечного трансплантата.

Больные ХПН, носители вирусов гепатита В, С, СПИДа на ПД менее опасны для окружающих, чем вирусоносители, находящиеся на гемодиализе.

**Относительные противопоказания:** инфекция подкожной клетчатки живота, спаечный процесс брюшной полости, неспособность больных соблюдать диету с повышенным содержанием белка (теряют до 70 г. в неделю).

### **Интестинальный диализ**

Интестинальный диализ проводится при невозможности выполнить гемодиализ и перитонеальный диализ.

Поскольку существует определенная зависимость между содержанием азотистых шлаков в просвете желудочно-кишечного тракта и в крови, то в качестве одного из методов лечения ХПН используется промывание кишечника (кишечный диализ).

Больной в течение короткого времени (по 200 мл каждые 5 мин) выпивает 7 л теплого раствора, содержащего  $\text{Na}^+$  - 60 экв/л,  $\text{K}^+$  - 4 мэкв/л,  $\text{Ca}^{++}$  - 2 мэкв/л,  $\text{Cl}^-$  - 46 мэкв/л, бикарбоната - 20 мэкв/л, и маннитола - 180 ммоль/л. Через 45 мин после начала приема раствора возникает диарея и заканчивается через 25-30 мин после последней порции. Процедуру повторяют 2 - 3 раза в неделю. Применение кишечного диализа с помощью раствора Янга для лечения больных с ХПН получило широкое распространение в регионах мира, не обеспеченных гемодиализом.

После каждой процедуры у больных уровень азота мочевины в крови снижается в среднем на 37,6%,  $\text{K}^+$  - на 0,7 мэкв/л, уровень бикарбонатов повышается на 3,7 мэкв/л. Содержание креатинина не меняется.

С достаточным эффектом используются послабляющие средства - сорбит и ксилит. При введении их в дозе 50-75 г развивается выраженная диарея с потерей значительного количества жидкости (3-5 л/сут.) и азотистых шлаков.

### **Гемосорбция**

Метод основан на пропускании крови через фильтры с активированным углем или другими сорбентами. Удаляются токсические вещества.

### Метод ультрафильтрации

Основан на повышении выделения жидкости под давлением через полупроницаемую мембрану. Остальные компоненты крови остаются в сосудистом русле. Метод хорош при гипергидратации.

### Трансплантация почки

Наиболее радикальный метод лечения. Показаниями является терминальная стадия ХПН.

Противопоказания: туберкулез, злокачественные новообразования, грубые некорректируемые пороки путей мочеотделения, хронические нагноительные процессы, тяжелые проявления атеросклероза, психические заболевания. Язвенная болезнь желудка (возможность обострений в связи с применением стероидных препаратов).

После пересадки почки в настоящее время достаточно большое число больных живет более 10 лет.

### Прогноз

Зависит от эффективности лечения основного заболевания.

ХПН может нарастать различными темпами, давать неожиданные ремиссии, а нередко также неожиданно под влиянием инфекции, травмы, обезвоживания (понос и т.д.) через несколько дней закончиться смертью.

Еще R.Bright говорил о ремиссиях с возвращением больного к активной деятельности и терминальной олигоурии, «свертывания» жизни, отеке легких, асфиксическом или коматозном статусе и зловещем уремическом перикардите.

A. de Wardener (1967) подчеркивал, что при хроническом пиелонефрите сниженная функция почек может не меняться на протяжении 10–20 лет, но внезапно ухудшается, и больной через несколько дней умирает.

### Нормативы основных показателей, которые следует контролировать при ХПН

Показатели	Нормативы
Креатинин	0,044 - 0,088 ммоль/л
Мочевина	2,5 - 8,3 ммоль/л
Остат. Азот	12 - 28 ммоль/л
Мочевая кислота	0,12- 0,24 ммоль/л
Индикан крови	0,87 - 3,13 мкмоль/л
K <sup>+</sup>	3,6 - 5,5 ммоль/л
Ca <sup>++</sup>	2-2,75 ммоль/л
Na <sup>+</sup>	130 - 150 ммоль/л
Cl <sup>-</sup>	96 - 108 ммоль/л
pH	7,36 - 7,44



### **Классификация почечной недостаточности в МКБ-10**

<b>В</b>	<b>ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (N17-N19)</b>
<b>R. N17</b>	<b>Острая почечная недостаточность</b>
<b>S. N17.0</b>	<b>Острая почечная недостаточность с тубулярным некрозом</b>
<b>S. N17.1</b>	<b>Острая почечная недостаточность с острым кортикальным некрозом</b>
<b>S. N17.2</b>	<b>Острая почечная недостаточность с медуллярным некрозом</b>
<b>S. N17.8</b>	<b>Другая острая почечная недостаточность</b>
<b>S. N17.9</b>	<b>Острая почечная недостаточность неуточненная.</b>

## АНЕМИИ

Под анемиями понимают снижение уровня гемоглобина и/или эритроцитов в единице объема крови.

В норме, для жителей Беларуси, содержание эритроцитов составляет:

- для мужчин –  $4,5-5,0 \cdot 10^{12}/л$ ,
- для женщин –  $3,8-4,5 \cdot 10^{12}/л$ ;

содержание гемоглобина:

- для мужчин – 130-160 г/л,
- для женщин – 120-140 г/л.

Все анемии являются вторичными и обычно представляют собой проявление основного заболевания.

Большое разнообразие факторов, лежащих в основе развития анемий, делает проблему их дифференциальной диагностики междисциплинарной, что требует от врачей различных специальностей квалифицированного умения и навыков познания причины анемии.

### Классификация анемий (В. Я. Шустов, 1988)

1. Анемии при кровопотерях (постгеморрагические):
  - 1.1. Острая.
  - 1.2. Хроническая.
2. Анемии при нарушении кровообразования:
  - 2.1. Железодефицитные:
    - 2.1.1. Нутритивная (чаще у детей).
    - 2.1.2. Ювенильный хлороз.
    - 2.1.3. Анемии беременных и кормящих.
    - 2.1.4. Агастральная, анэнтеральная.
  - 2.2. Железонасыщенные (сидерохрестические).
    - 2.2.1. Наследственные.
    - 2.2.2. Приобретенные.
  - 2.3. В<sub>12</sub>- и фолиево-дефицитные (мегалобластные):
    - 2.3.1. Анемия Аддисона–Бирмера.
    - 2.3.2. Раковая.
    - 2.3.3. Агастральная.
    - 2.3.4. Анэнтеральная.
    - 2.3.5. Глистная.
    - 2.3.6. При инфекциях.
    - 2.3.7. При энтеропатиях беременных.
  - 2.4. Гипопластические (апластические):
    - 2.4.1. Наследственные (типа Фанкони, Даймонда – Блекфена),
    - 2.4.2. Приобретенные (типа Эрлиха, от воздействия химических факторов, радиации, медикаментов, при иммунных нарушениях).
  - 2.5. Метапластическая:
    - 2.5.1. При гемобластозах.
    - 2.5.2. При метастазах рака.
    - 2.5.3. При нарушении кроветворного микроокружения.
3. Анемии при повышенном кроворазрушении (гемолитические):

- 3.1. Эритроцитопатии:
  - 3.1.1. Наследственный микросфероцитоз.
  - 3.1.2. Ночная пароксизмальная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы-Микели).
- 3.2. Ферментопатии.
  - 3.2.1. Острая и хроническая гемолитические анемии при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, фавизм.
  - 3.2.2. Острые гемолитические анемии при дефиците ферментов гликолиза, обмена глутатиона, нуклеотидов.
- 3.3. Гемоглобинопатии:
  - 3.3.1. Серповидноклеточная анемия.
  - 3.3.2. Гемоглобинозы С, В и др.
  - 3.3.3. Анемии при нестабильных гемоглобинах – талассемии.
- 3.4. Анемии при воздействии антител, гемолизинов, химических веществ и других факторов:
  - 3.4.1. Анемии при действии прямых гемолизинов (отравления гемолитическими ядами, солями тяжелых металлов, разрушение паразитами и пр.).
  - 3.4.2. Анемии аутоиммунные, изоиммунные.
  - 3.4.3. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного.

## ХРОНИЧЕСКАЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Железодефицитная анемия (ЖДА) – это хроническая анемия, развивающаяся вследствие нарушения гемоглобинообразования, обусловленного снижением содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и депо, характеризующаяся гипохромией, анизоцитозом, пойкилоцитозом эритроцитов периферической крови, преимущественно реактивной гиперплазией костного мозга и приводящая к развитию трофических расстройств в тканях.

Хронические ЖДА встречаются достаточно часто. В некоторых регионах СНГ частота анемий составляет 30-70 % у детей и 11-34 % у женщин. ЖДА составляют 90% всех анемий.

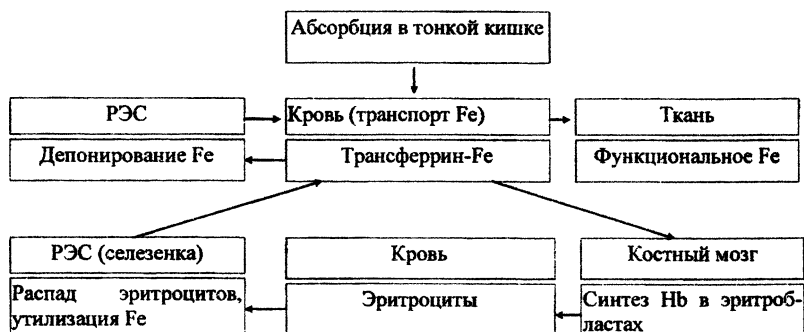


Рис. 2. Физиологические механизмы метаболизма железа.

## Классификация

- Хроническая постгеморрагическая железодефицитная анемия.
- Хроническая железодефицитная анемия при повышенном расходе железа (беременность, лактация, период роста).
- Железодефицитная анемия при недостаточном уровне железа.
- Нутритивная (алиментарная) анемия.
- Железодефицитная анемия при недостаточном всасывании железа, постгастро-резекционная и агастральная, анэтеральная, энтерогенная.
- Железодефицитная анемия при нарушении транспорта железа (гипо- и атрансферриновая).

## Патогенез

Необходимое железо организм получает с пищей. Ежедневно с пищей поступает около 15 мг железа, а всасывается 1-1,5 мг. При повышенной потребности организма в железе всасывается большее количество.

Общее количество железа в организме здорового человека составляет у женщин - 3-4 г, у мужчин - 3-5 г. Оно распределено примерно следующим образом (Н.Г.Шевченко, 1997):

- железо, входящее в состав эритрокариоцитов костного мозга и циркулирующих эритроцитов - 65 %,
- тканевое железо (ферменты, содержащие железо, миоглобин) - 15%,
- железо запасов (связанное с ферритином, гемосидерином) - 20%,
- железо транспортное (связанное с трансферрином) - 0,1-0,2%.

**Транспорт железа.** Всасывание железа начинается уже в желудке, где под действием желудочного сока происходит диссоциация комплексов и образование ионов окисного и закисного железа. Основная масса железа всасывается в слизистой тонкого кишечника, где имеется транспортная система, регулирующая этот процесс в зависимости от потребности организма. В составе трансферрина железо поступает в органы-мишени.

Трансферрин - транспортный белок, относится к группе  $\beta$ -глобулинов. Каждая молекула трансферрина может связать 2 атома трехвалентного железа. Синтез трансферрина происходит в основном в печени и в небольших количествах в лимфоидной ткани, молочной железе, тестикулах и яичниках. Комплекс железо - трансферрин связывается со специфическими для трансферрина рецепторами на клетках органов-мишеней. Механизмы проникновения связанного железа в клетки, его перенос к апоферритину и освобождение из клетки в транспортную систему крови неясны.

В каждом органе существует свой апоферритин (белок), соединяясь с доставляемым трансферрином железом, образуется ферритин. Ферритин представляет собой лабильный фонд запаса железа в организме. Ферритин состоит из белковой оболочки, которая окружает ядро трехвалентного железа в виде комплексов окиси и фосфата железа. Каждая молекула апоферритина может абсорбировать до 5000 атомов железа, однако большинство молекул ферритина содержат от 1000 до 3000 атомов железа. У здоровых людей концентрация ферритина в сыворотке крови прямо коррелирует с количеством депонированного железа в организме. Когда весь апоферритин связан с железом, последнее начинает откладываться в виде гемосидерина - это стабильный фонд запаса железа в организме.

Гемосидерин - это производное ферритина с более высокой концентрацией железа. Гемосидерин идентичен ферритину, но с более высоким содержанием железа, которое представлено трехвалентным, в форме гидроксила. При необходимости организм использует сначала железо ферритина, и только в крайнем случае железо гемосидерина.

В костном мозге, часть поступившего в составе трансферрина, трехвалентного железа в присутствии аскорбиновой кислоты и глутатиона восстанавливается до двухвалентного, и в таком виде используется для синтеза гемоглобина ядросодержащими клетками эритроидного ряда (эритро- и нормобластами), а также откладывается в виде депо.

Дефицит железа развивается в тех случаях, когда физиологические потери превышают его поступление в организм.

При развитии железодефицитных состояний отмечается определенная последовательность: вначале уменьшаются запасы железа в печени, селезенке, костном мозге. Снижается и концентрация сывороточного ферритина. Развивается скрытый дефицит железа – сидеропения, но без анемии.

При дефиците железа снижается уровень тканевого железа: снижается концентрация миоглобина в мышцах и миокарде, снижается активность железосодержащих ферментов в различных органах и тканях.

Снижение активности железосодержащих ферментов в лейкоцитах приводит к снижению фагоцитарной и бактерицидной активности. Лейкоциты снижают продукцию интерлейкина I.

В эпителии слизистых оболочек снижается активность сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы. Снижение активности  $\alpha$ -глицерофосфатоксидазы сопровождается повышением образования молочной кислоты, снижением физической активности, снижением сосудистого тонуса.

В результате дефицита железа происходят множественные изменения метаболизма различных тканей, возникают дистрофические поражения. Отмечается мышечная слабость, дистрофические изменения миокарда.

#### **Стадии железодефицитных состояний:**

- Стадия 1. Дефицит железа без анемии. Потеря железа превышает его поступление. Уровень железа в сыворотке крови и уровень гемоглобина нормальны, однако ферритин снижен (меньше 20 нг/мл).
- Стадия 2. Отмечается снижение уровня железа в сыворотке крови. Происходит нарушение эритропоэза. Насыщение трансферрина снижено.
- Стадия 3. Анемия при внешне нормальных эритроцитах и нормальных эритроцитарных индексах.
- Стадия 4. Развитие микроцитоза и затем гипохромии.
- Стадия 5. Дефицит железа, выраженная анемия и тканевые нарушения.

#### **Клиническая картина**

Характеризуется двумя основными синдромами:

**Сидеропенический.** Ломкость ногтей, их искривление, поперечная исчерченность, ложкообразная форма. Волосы секутся и выпадают. Кожа сухая, шелушится. Часто отмечается затруднение глотания сухой и твердой пищи; стоматит, изъязвления и трещины в углах рта. Может отмечаться жжение в языке, язык блестящий, полированный - глоссит. Характерно извращение вкуса (потребность есть мел, сырую

крупы и мясной фарш, глину, землю) и обоняния (появляется пристрастие к различным запахам).

**Синдром анемии.** Характеризуется слабостью, быстрой утомляемостью, сонливостью, головокружением. Может отмечаться шум в ушах, одышка и сердцебиение. Отмечается отчетливая бледность кожных покровов, иногда с зеленоватым (хлороз) оттенком, бледность слизистых оболочек.

При развитии дистрофии миокарда отмечаются кардиалгии, тахикардия, расширение границ сердца влево. При сердечной недостаточности отмечается увеличение размеров печени, пастозность или даже отеки на нижних конечностях, систолический шум различной интенсивности, над клапанами сердца, склонность к гипотонии.

С мышечной слабостью связывают часто встречающееся у детей ночное недержание мочи.

При выраженной анемии часто отмечается клиническая картина гастрита с пониженной секреторной активностью.

**Тяжесть анемии на основании уровня гемоглобина:**

Легкая анемия	Нв до 90 г/л.
Средняя	Нв < 90-70 г/л.
Тяжелая	Нв < 70 г/л.

Определение тяжести ЖДА по уровню гемоглобина весьма условно. Иногда при небольшом снижении гемоглобина отмечается достаточно тяжелое состояние.

#### **Лабораторное и инструментальное обследование**

В миелограмме выявляется расширение эритроидного ростка за счет полихроматофильных и базофильных нормобластов - соотношение лейко/эритро составляет 2:1 (при норме 3:1 или 4:1). Наблюдается повышенная регенерация костного мозга. При длительном течении болезни, вследствие недостаточной продукции эритропоэтина, отмечаются признаки пониженной регенераторной способности костного мозга, количество сидеробластов снижено, сидероциты отсутствуют.

В периферической крови, независимо от этиологии ЖДА, выявляется снижение концентрации гемоглобина и эритроцитов, цветового показателя (в норме ЦП составляет 0,9-1,1). Эритроциты гипохромные, отмечается анизоцитоз (т.е. изменение размеров), чаще микроцитоз; пойкилоцитоз (изменение формы). Часто выявляются эритроциты уродливой формы, встречаются шизоциты (обломки эритроцитов). Большое значение имеет подсчет ретикулоцитов (молодых эритроцитов). Их можно рассматривать как показатель активности костного мозга, восстанавливающей популяцию эритроцитов. В норме ретикулоцитов от 0,5 до 1,5 % (на 1000 эритроцитов). Ретикулоцитопения у больных с ЖДА может говорить о длительности процесса и истощении регенераторной способности костного мозга. Ретикулоцитоз - о том, что причиной ЖДА может быть кровопотеря, или пациент принимал железо-содержащие препараты.

В сыворотке крови отмечается резкое снижение содержания сывороточного железа (до 6 мкмоль/л, при норме для женщин - 12,5-26 мкмоль/л, для мужчин - 10,5-28,3 мкмоль/л). Снижена и общая железосвязывающая способность плазмы, (в норме 30,6-84,6 мкмоль/л), повышение латентной железосвязывающей способности (в норме 16-54 мкмоль/л) и свободного трансферрина. Резко падает уровень ферритина (до 1,5-9 нг/мл при норме для мужчин - 106-21,5 нг/мл, для женщин - 75,8-42,9 нг/мл).

Наряду с лабораторными тестами, уточняющими характер анемии, проводятся исследования, направленные на выявление причины дефицита железа в организме. Комплекс этих исследований включает: фиброгастродуоденоскопию, ректороманоскопию, ирригоскопию, колоноскопию, рентгенографию грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, гемостазиограмму. При необходимости назначаются консультации узких специалистов (акушера-гинеколога, проктолога и др.).

В тяжелых случаях с помощью инструментальных методов исследования выявляют признаки нарушений функционального состояния сердечно-сосудистой системы и других внутренних органов.

Диагноз железодефицитной анемии устанавливается на основании клинического синдрома анемии, сидеропенического синдрома, выявления гипохромной анемии, снижения уровня сывороточного железа и ферритина.

### **Дифференциальная диагностика ЖДА**

ЖДА необходимо дифференцировать с другими гипохромными анемиями.

#### **Анемии при хронических воспалительных заболеваниях**

Анемия развивается у больных с хроническими гнойными заболеваниями (бронхоэктатическая болезнь, эмпиема плевры и др.), при иммунокомплексной патологии (СКВ, ревматоидный артрит и др.), туберкулезе, новообразованиях.

При анемиях, связанных с воспалением возникает перераспределение железа из сыворотки крови в клетки ретикулоэндотелиальной системы. Выраженность дефицита железа и тяжесть анемии небольшие. Основным отличием является отсутствие существенного повышения общей железосвязывающей способности сыворотки. Содержание ферритина сыворотки в норме или повышается, а при ЖДА содержание ферритина снижается.

#### **Анемия при отравлениях свинцом**

Для свинцовой интоксикации характерна гипохромная анемия, поражение нервной системы в виде полиневритов, болей в животе, повышение артериального давления. Характерна базофильная зернистость и мишеневидность эритроцитов. В крови повышен уровень сывороточного железа и ферритина. В костном мозге повышен уровень сидеробластов. В моче повышено содержание δ-аминолевулиновой кислоты.

#### **Анемия при нарушении обмена порфиринов**

При нарушении обмена порфиринов характерна гипохромная анемия и повышенный уровень железа в сыворотке крови. Уровень ферритина в крови необычайно высок. В костном мозге много сидеробластов. Отмечается нарушение синтеза порфиринов.

#### **Дифференциальная диагностика ЖДА с гетерозиготной талассемией**

При талассемии отмечается нерезко выраженная гипохромная анемия, небольшое увеличение селезенки, небольшая гипербилирубинемия за счет увеличения непрямого билирубина. Содержание железа в крови в норме или немного повышено. Характерна базофильная зернистость эритроцитов, мишеневидность их. В костном

мозге нормальное или повышенное содержание сидеробластов, чаще без кольцевидного расположения гранул железа. Для диагностики гетерозиготной бета-талассемии необходимо исследование фетального гемоглобина и гемоглобина A<sub>2</sub>.

## Лечение

Лечение назначают только после установления причины, вызвавшей развитие ЖДА.

При лечении больных назначаются препараты железа. Используемые препараты содержат различные соли железа, в которых оно представлено, как двухвалентные ( $Fe^{2+}$ ) или трехвалентные ( $Fe^{3+}$ ) ионы. В двенадцатиперстной и тощей кишке ионы двухвалентного железа всасываются во много раз быстрее, чем трехвалентного. Поэтому при назначении препаратов, в которых железо представлено трехвалентным, одновременно следует применять аскорбиновую кислоту в дозе 500 мг/сутки (она восстанавливает железо до двухвалентного).

**1 этап.** Купирование анемии и восполнение депо. Обычно занимает 4-6 недель.

Суточная доза для пациента 70-80 кг должна составлять 100-200 мг железа в сутки. По рекомендации ВОЗ оптимальная доза – 120 мг.

**2 этап.** Терапия насыщения. Доза 30-60 мг элементарного железа в день

**Профилактика анемии** обычно обеспечивается назначением 30-40 мг элементарного железа в сутки.

На купирование анемии обычно необходимо 4-6 недель, на заполнение депо еще 6-8 недель. В общем, длительность лечения около 3 месяцев.

Основные препараты для лечения больных с железодефицитной анемией представлены в таблице.

**Показания к парентеральному назначению препаратов железа:**

- Неэффективность применения препаратов внутрь.
- Невозможность приема внутрь (травмы, после операций, после резекций кишечника и желудка энтеритах, резекциях больших участков тонкого кишечника).
- Непереносимость пероральных препаратов.

Основной препарат для внутривенного введения – феррум-лек. Курсовая доза составляет около 2000-2500 мг эстерифицированного железа на курс лечения (соответствует 20-25 флаконам).

**Применение эритроцитарной массы** возможно при уровне гемоглобина более 70 г/л, однако этот вопрос решается при оценке общего состояния больных.

**Основные критерии эффективного лечения препаратами железа:**

- Повышение уровня ретикулоцитов на 5-7 день.
- Подъем уровня гемоглобина с 3-й недели и нормализация его к 5-6 неделе.
- Нормализация уровня сывороточного ферритина.



## Основные препараты железа, применяемые при лечении железодефицитных анемий

Препарат	Состав и содержание железа	Путь введения	Содержание элементарного железа (мг)
Актиферин	Сульфат железа	Внутрь	34,5
Гемостимулин	Лактат железа 50 %, медь 1 %, глюкоза 20 %, сухой гематоген 25%	Внутрь	
Гемофер	Хлорид железа, сироп	Внутрь	1 капля - 2,2 мг
Гемофер	Сульфат железа, микроэлементы, табл.	Внутрь	105
Фенюльс		Внутрь	45
Феррокаль	Сульфат железа 0,2 г, фруктозодифосфат кальция 0,1 г, лецитин 0,02 г	Внутрь	
Ферамид	Комплексное соединение железа с никотиновой кислотой	Внутрь или внутривенно	
Ферковен	Сахарат железа, глюконат кобальта;	Внутривенно	в 1 мл 20 мг железа
Фербитол	Комплексное соединение железа с сорбитом;	Внутримышечно	в 1 мл 50 мг железа
Феррум-лек	В 1 мл 20 и 50 мг железа	Внутримышечно или внутривенно	
Ферро-градумет	Сульфат железа, табл.	Внутрь	105 мг
Ферроцерон	Содержит 0,04 г железа		
Ферронал	Глюконат железа, сироп	Внутрь	35 мг в 5 мл
Ферронал	Глюконат железа, табл.	Внутрь	35
Ферронат	Сульфат железа, табл.	Внутрь	10
Ферроплект	Сульфат железа, табл.	Внутрь	10
Ферроплекс	Сульфат железа (50 мг) и аскорбиновая кислота, табл.	Внутрь	10
Конферон	Сульфат железа (200 мг) и янтарная кислота, капс.	Внутрь	50
Хеферол	Фумарат железа, табл.	Внутрь	100
Сорбифер	Сульфат железа, аскорбиновая кислота, табл.	Внутрь	100
Тардиферон	Сульфат железа, мукопротеазы, аскорбиновая кислота, табл.	Внутрь	80
Тардиферон-гино	Сульфат железа, мукопротеазы, аскорбиновая кислота, фолиевая кислота, табл.	Внутрь	80

## Профилактика ЖДА

Первичная профилактика связана с пропагандой здорового образа жизни, организацией нормального питания.

Профилактику ЖДА следует проводить в группах риска:

- у беременных женщин,
- кормящих матерей,
- девочек,
- детей первого года жизни,
- доноров крови,

- женщин с длительными менструациями (более 5 дней).

Рационально проводить профилактику ЖДА при сидеропеническом синдроме.

По данным Международного проекта по проблемам дефицита железа поддерживающие дозы составляют от 30 до 240 мг в сутки. ВОЗ рекомендует прием 60 мг железа в сутки на протяжении 3 мес. в году. Л.А.Смирнова (2000) рекомендует проводить прием 30-40 мг эстерифицированного железа 7 дней каждого месяца. Такой метод профилактики наиболее рационален у длительно менструирующих женщин.

## **V<sub>12</sub> ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ**

**V<sub>12</sub> дефицитная анемия** – это хроническая анемия, развивающаяся вследствие нарушения синтеза нуклеиновых кислот, обусловленного дефицитом витамина V<sub>12</sub>, характеризующаяся мегалобластным типом кроветворения, макроцитозом и гиперхромией эритроцитов, сопровождающаяся атрофическими изменениями слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и изменениями нервной системы в виде фуникулярного миелоза.

### **Роль витамина V<sub>12</sub>:**

- Участвует в метаболизме нуклеиновых кислот и служит кофактором при дефектном синтезе ДНК;
- Функционирует в системе расщепления предшественников пропionato и, возможно, действует как кофактор в измененных процессах синтеза и регенерации миелина.

### **Этиология и патофизиология**

Витамин V<sub>12</sub> содержится в мясе и других белковых продуктах животного происхождения, в бобовых растениях.

Для его всасывания в подвздошной кишке необходим внутренний фактор, выделяемый париетальными клетками слизистой желудка и транспортирующий витамин через слизистую кишечника.

Кобаламин пищи связывается с белками слюны, защищающими его от действия кислой среды желудка. После перехода этих комплексов в тонкий кишечник панкреатические ферменты разрушают их, и витамин связывается с внутренним фактором, необходимым для всасывания.

В плазме крови витамин V<sub>12</sub> связывается с транскобаламинами I и II. Первый комплекс - резервная форма витамина, второй – транспортный белок.

В норме уровень витамина V<sub>12</sub> в крови 200-750 пг/мл.

Малое использование витамина V<sub>12</sub> и его значительные запасы в организме приводят к тому, что признаки его дефицита проявляются лишь спустя годы после нарушений его поступления в организм. Так анемия может развиваться через 3-5 лет после развития гастрита, резекции желудка или возникновения других причин.

Снижение всасывания витамина V<sub>12</sub> – главный механизм, который может быть обусловлен различными факторами.

### **Причины дефицита V<sub>12</sub>**

- **Нарушения питания:** вегетарианство, грудное вскармливание матерью-вегетарианкой.
- **Недостаточное всасывание:** отсутствие внутреннего фактора при атрофических гастритах (пернициозная анемия), ингибирование внутреннего фактора, патология тонкого кишечника (целиакия, спру, злокачественные новообразования, специфическая мальабсорбция витамина V<sub>12</sub>), конкурентное использование витамина V<sub>12</sub> (широкий лентец, синдром слепой кишки, дивертикулез). Нарушение функции поджелудочной железы со снижением расщепления соединения белка и витамина V<sub>12</sub>.
- **Неадекватная утилизация:** антагонисты, дефицит ферментов, органная патология (печень, почки, злокачественные опухоли), аномалии транспортного белка.
- **Повышенная потребность:** гипертиреоз, грудной возраст, паразитарная инвазия, альфа-талассемия

• **Повышенная экскреция:** недостаточное связывание в сыворотке крови, заболелания печени и почек.

### **Клиническая картина**

#### **Основные синдромы**

1. Поражение желудочно-кишечного тракта.
2. Поражение нервной системы.
3. Поражение системы кроветворения.

Анемия обычно развивается постепенно.

Возможны различные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, в том числе боли, дискомфорт в животе, анорексия, перемежающиеся запоры и поносы. В отдельных случаях наблюдается увеличение печени и селезенки.

К ранним проявлениям болезни относится глоссит, приводящий к жалобам на «ожжение в языке». Больные обычно сильно худеют.

Неврологические нарушения являются ранними, могут даже не сопровождаться признаками анемии. Часто возникают симптомы поражений периферических нервов. Реже отмечается клиника фуникулярного миелоза, проявляющаяся утратой вибрационной чувствительности в ногах, затем исчезает проприоцептивная чувствительность и развивается атаксия. Позднее появляются нарушения координации, гиперрефлексия, симптом Бабинского.

#### **Диагностика**

В миелограмме обнаруживается раздражение красного ростка, мегалобластный тип кроветворения. Следует отметить, что мегалобластный тип кроветворения исчезает сразу после первых инъекций витамина В<sub>12</sub>. Поэтому начинать лечение рационально только после уточнения диагноза.

Обнаружение снижения гемоглобина и эритроцитов, мегалобластного типа кроветворения в стерильном пунктате, снижение уровня витамина В<sub>12</sub> менее 120 нг/л позволяет установить наличие В<sub>12</sub> дефицитной анемии. Далее следует уточнить возможную ее причину путем исключения рака желудка, гепатита, синдрома «слепой кишки», дивертикулеза.

В периферической крови отмечается гиперхромная анемия, резко выраженный анизоцитоз (макро- и мегалоцитоз), пойкилоцитоз, анизохромия. Может быть базофильная пунктуация, кольца Кебота, тельца Жоли, мегалобласты. Цветной показатель более 1,1. Наблюдается лейкопения и тромбоцитопения. Часто обнаруживают полисегментарность нейтрофилов. У не леченных больных обнаруживается ретикулоцитопения, вплоть до полного их отсутствия.

В сыворотке крови отмечается снижение содержания В<sub>12</sub> (о дефиците говорит выраженное снижение В<sub>12</sub> менее 150 пг/мл), умеренное повышение билирубина (в основном за счет непрямого), что связано с укорочением жизни эритроцитов и повышением распада эритрокардиоцитов. Увеличена активность лактатдегидрогеназы. Содержание железа в норме или повышено.

#### **Дифференциальная диагностика**

Проводится с другими гиперхромными анемиями, а также анемии, при которых наблюдается гемолиз, а также снижается уровень тромбоцитов и лейкоцитов.

**Болезнь Маркиафавы-Микели.** Сопровождается повышенным внутрисосудистым (с появлением эпизодов черной мочи) гемолизом и панцитопенией. Однако при

этой патологии нет мегалобластного типа кроветворения. Внутрисосудистый гемолиз нехарактерен для мегалобластных анемий.

#### **Фолиеводефицитная анемия**

Встречается чрезвычайно редко. В основном при голодании у детей, при алкоголизме, при беременности, длительном приеме противосудорожных средств. В этом случае нет ответа на проводимое лечение витамином В<sub>12</sub>. Нет проявлений фуникулярного миелоза.

**Новообразования.** Обнаружение мегалобластного типа кроветворения часто наблюдается при различных новообразованиях. В связи с этим при обследовании больного необходимо наряду с тщательным клиническим осмотром провести стандартное скрининговое обследование с применением фиброгастроуденоскопии, колоноскопии, рентгенологического и ультразвукового обследования.

#### **Лечение**

Основным является применение витамина В<sub>12</sub> в дозе 500-1000 мкг 1 раз в день 5-6 недель. Далее 500 мкг 1 раз в день до нормализации уровня гемоглобина (обычно 3 недели).

Поддерживающая терапия 500 мкг 1 раз в 2 нед. с 2 месячным перерывом в течение года.

Гемотрансфузии необходимы при снижении гемоглобина менее 50 г/л.

При правильном диагнозе лечение витамином В<sub>12</sub> приводит к быстрому улучшению состояния и стойкой ремиссии.

## Анемии в МКБ-10

### R D46 Миелодиспластические синдромы

- S D46.0 Рефрактерная анемия без сидеробластов, так обозначенная
- S D46.1 Рефрактерная анемия с сидеробластами
- S D46.2 Рефрактерная анемия с избытком бластов
- S D46.3 Рефрактерная анемия с избытком бластов с трансформацией
- S D46.4 Рефрактерная анемия неуточненная

### B АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С ПИТАНИЕМ (D50-D53)

- R D50 Железодефицитная анемия
- S D50.0 Железодефицитная анемия вторичная вследствие потери крови (хроническая)
- S D50.1 Сидеропеническая дисфагия
- S D50.8 Другие железодефицитные анемии
- S D50.9 Железодефицитная анемия неуточненная
- R D51 Витамин-В<sub>12</sub>-дефицитная анемия
- S D51.0 Витамин-В<sub>12</sub>-дефицитная анемия вследствие дефицита внутреннего фактора
- S D51.1 Витамин-В<sub>12</sub>-дефицитная анемия вследствие избирательного нарушения всасывания витамина В<sub>12</sub> с протеинурией
- S D51.2 Дефицит транскобаламина II
- S D51.3 Другие витамин-В<sub>12</sub>-дефицитные анемии, связанные с питанием
- S D51.8 Другие витамин-В<sub>12</sub>-дефицитные анемии
- S D51.9 Витамин-В<sub>12</sub>-дефицитная анемия неуточненная
- R D52 Фолиеводефицитная анемия
- S D52.0 Фолиеводефицитная анемия, связанная с питанием
- S D52.1 Фолиеводефицитная анемия медикаментозная
- S D52.8 Другие фолиеводефицитные анемии
- S D52.9 Фолиеводефицитная анемия неуточненная
- R D53 Другие анемии, связанные с питанием
- R D53.0 Анемия вследствие недостаточности белков
- S D53.1 Другие мегалобластные анемии, не классифицированные в других рубриках
- S D53.2 Анемия, обусловленная цингой
- S D53.8 Другие уточненные анемии, связанные с питанием
- S D53.9 Анемия, связанная с питанием, неуточненная
- B ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ (D55-D59)
- R D55 Анемия вследствие ферментных нарушений
- S D55.0 Анемия вследствие недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [Г- 6-ФД]
- S D55.1 Анемия вследствие других нарушений глутатионового обмена
- S D55.2 Анемия вследствие нарушений гликолитических ферментов
- S D55.3 Анемия вследствие нарушений метаболизма нуклеотидов
- S D55.8 Другие анемии вследствие ферментных нарушений
- S D55.9 Анемия вследствие ферментного нарушения неуточненная
- R D56 Талассемия
- S D56.0 Альфа-талассемия

- S D56.1 Бета-талассемия
- S D56.2 Дельта-бета-талассемия
- S D56.3 Носительство признака талассемии
- S D56.4 Наследственное персистирование фетального гемоглобина [НПФГ]
- S D56.8 Другие талассемии
- S D56.9 Талассемия неуточненная
- R D57 Серповидно-клеточные нарушения
- S D57.0 Серповидно-клеточная анемия с кризом
- S D57.1 Серповидно-клеточная анемия без криза
- S D57.2 Двойные гетерозиготные серповидно-клеточные нарушения
- S D57.3 Носительство признака серповидно-клеточности
- S D57.8 Другие серповидно-клеточные нарушения
- R D58 Другие наследственные гемолитические анемии
- S D58.0 Наследственный сфероцитоз
- S D58.1 Наследственный эллиптоцитоз
- S D58.2 Другие гемоглобинопатии
- S D58.8 Другие уточненные наследственные гемолитические анемии
- S D58.9 Наследственная гемолитическая анемия неуточненная
- R D59 Приобретенная гемолитическая анемия
- S D59.0 Медикаментозная аутоиммунная гемолитическая анемия
- S D59.1 Другие аутоиммунные гемолитические анемии
- S D59.2 Медикаментозная неаутоиммунная гемолитическая анемия
- S D59.3 Гемолитико-уремический синдром
- S D59.4 Другие неаутоиммунные гемолитические анемии
- S D59.5 Пароксизмальная ночная гемоглобинурия [Маркиафавы-Микели]
- S D59.6 Гемоглобинурия вследствие гемолиза, вызванного другими внешними причинами
- S D59.8 Другие приобретенные гемолитические анемии
- S D59.9 Приобретенная гемолитическая анемия неуточненная
- B АПЛАСТИЧЕСКИЕ И ДРУГИЕ АНЕМИИ (D60-D64)
- R D60 Приобретенная чистая красноклеточная аплазия [эритробластопения]
- S D60.0 Хроническая приобретенная чистая красноклеточная аплазия
- S D60.1 Преходящая приобретенная чистая красноклеточная аплазия
- S D60.8 Другие приобретенные чистые красноклеточные аплазии
- S D60.9 Приобретенная чистая красноклеточная аплазия неуточненная
- R D61 Другие апластические анемии
- S D61.0 Конституциональная апластическая анемия
- S D61.1 Медикаментозная апластическая анемия
- S D61.2 Апластическая анемия, вызванная другими внешними агентами
- S D61.3 Идиопатическая апластическая анемия
- S D61.8 Другие уточненные апластические анемии
- S D61.9 Апластическая анемия неуточненная
- R D62 Острая постгеморрагическая анемия
- R D63\* Анемия при хронических болезнях, классифицированных в других рубриках
- S D63.0\* Анемия при новообразованиях (C00-D48+)
- S D63.8\* Анемия при других хронических болезнях, классифицированных в других рубриках
- R D64 Другие анемии
- S D64.0 Наследственная сидеробластная анемия

- S D64.1 Вторичная сидеробластная анемия в связи с другими заболеваниями
- S D64.2 Вторичная сидеробластная анемия, вызванная лекарственными препаратами или токсинами
- S D64.3 Другие сидеробластные анемии
- S D64.4 Врожденная дизэритропоэтическая анемия
- S D64.8 Другие уточненные анемии
- S D64.9 Анемия неуточненная



## ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ

**Гемобласты** – группа опухолей, возникающих из кроветворных клеток.

**Острые лейкозы (ОЛ)** - группа опухолей гемопозитической системы, морфологическим субстратом которых является молодые (бластные) клетки.

**Частота.** 13,2 среди мужчин и 7,7 среди женщин на 100 000.

### Этиология

До настоящего времени детально не изучена. Считают, что в развитии ОЛ большое значение имеют:

1. Радиационные воздействия, ведущие к изменению генетического аппарата клеток.

2. Действие мутагенов и, прежде всего, цитостатических препаратов.

3. Действие вирусов. Доказано значение вируса Эпштейн-Барра в возникновении злокачественной лимфомы Беркитта. Длительная персистенция вирусов в клетках вызывает дисрегуляцию контроля за пролиферацией и дифференцировкой клеток гемопоэза.

4. Не исключено влияние наследственных факторов. Отмечают увеличение числа опухолей в отдельных семьях. Полагают, что основной причиной повышения частоты опухолей в отдельных семьях является наследственное повышение частоты хромосомных аберраций.

5. Расстройства иммунитета. Развитие ОЛ в этом случае со снижением иммунного контроля над образованием опухолевых клеток.

В настоящее время большинство ученых считают, что лейкозы вызываются действием многих факторов, ведущих к мутациям, хромосомным аберрациям, нарушениям созревания и дифференцировки клеток крови.

### Миеلودиспластический синдром

**Миеلودисплазии** – это гетерогенная группа приобретенных количественных, качественных и функциональных нарушений гемопоэза, не укладывающихся в общепризнанные нозологические формы гематологических заболеваний. При всех этих состояниях вероятность развития лейкоза существенно выше, чем в общей популяции.

#### Формы МДС синдрома:

1. рефрактерная анемия,
2. рефрактерная анемия с избытком кольцевых сидеробластов;
3. рефрактерная анемия с избытком бластов;
4. рефрактерная анемия с избытком бластов и бластной трансформацией;
5. хронический миеломоноцитарный лейкоз.

**Рефрактерная анемия** характеризуется упорной или персистирующей анемией нормохромного типа. Иногда отмечается тенденция к панцитопении. В костном мозге может наблюдаться повышение содержания элементов эритропоэза (неэффективный эритропоэз). Почти половина эритроцитов имеет морфологические отклонения.

Отмечается также дисплазия нейтрофилов: отсутствует или резко уменьшена зернистость цитоплазмы. Количество бластных клеток остается в норме. Переход в острый лейкоз у 6-19 % больных.

**Рефрактерная анемия с избытком сидеробластов** наблюдается у 15-20 % МДС. В костном мозге не менее 15 % эритробластов с перинуклеарным расположением железосодержащих гранул. Количество бластных клеток в костном мозге не более 5 %.

**Рефрактерная анемия с избытком бластов.** Наблюдается у 10-18 % больных МДС, чаще у пожилых. Характеризуется более тяжелым течением, чем сидеробластная и рефрактерная анемия. Отмечается нарушение эритроидного и гранулоцитарного, мегакариоцитарного кроветворения. Отмечается выраженное снижение тромбоцитов, изменения формы и величины мегакариоцитов, тромбоциты функционально неполноценны. Трансформация в острый лейкоз отмечается у 35-50 % больных.

**Рефрактерная анемия с избытком бластов и бластной трансформацией.** Отмечается у 25 % больных МДС. Форма аналогична рефрактерной анемией. Количество бластов до 20-30 % и при появлении в периферической крови более до 5 %. Ведущий синдром - панцитопения. Исход в острый лейкоз отмечается у 70-80 % больных.

**Хронический миеломоноцитарный лейкоз.** 12-22 % больных МДС. Характеризуется необъяснимым моноцитозом периферической крови (более  $1 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Бластные клетки в костном мозге 1-20 %. Чаще, чем при других формах отмечается увеличение печени и селезенки. Бластная трансформация отмечается у 40-60 % больных. Часто развивается миеломонобластный лейкоз.

Эти формы далеко не исчерпывают возможных вариантов МДС. Часто наблюдается рефрактерная цитопения, идиопатический макроцитоз, рефрактерная тромбоцитопения.

### **Некоторые закономерности опухолевой прогрессии**

Лейкозные клетки представляют собой потомство одной мутантной клетки.

Возникающая лейкозная клетка обладает свойством быстро и неконтролируемо делиться. Местом накопления опухолевых клеток служит костный мозг, периферическая кровь, другие органы. В результате объем занимаемый лейкозными клетками увеличивается, а объем нормального костного мозга уменьшается.

Важной особенностью гемобластозов является угнетение нормального кроветворения, в первую очередь роста, из которого исходит опухоль. Это связано с чисто механическим эффектом опухолевых клеток, а также нарушениями межклеточных взаимодействий, действием клеток на другие ростки. В результате развивается: анемия, снижение числа гранулоцитов вплоть до агранулоцитоза и, связанные с этими процессами, инфекционные осложнения; тромбоцитопения, с синячковым или смешанным типом кровоточивости.

Гемобластозы, как правило, проходят две стадии: моноклоновую или доброкачественную и поликлоновую или злокачественную. В опухолевых клетках одного первичного клона как самостоятельно, так и под влиянием цитостатиков происходят хромосомные aberrации с формированием разного числа новых субклонов. Им свойственны несколько иные свойства, нежели у первичного клона. Новые субклоны, как правило, более быстро делятся. Они менее или вообще нечувствительны к проводимой цитостатической терапии. Они обычно теряют тканевую специфичность и распространяется не только по кроветворной системе, но и за ее пределами. Появляющиеся метастазы в различных органах и тканях характеризуют этот процесс.

Различные субклоны (метастазы в различных органах) могут вести себя независимо и нередко имеют разную чувствительность к цитостатикам. Чаще поражаются лимфатические узлы, селезенка, печень, мозговые оболочки, яички, почки, желудоч-

но-кишечный тракт. Закономерна смена более дифференцированных клеток на менее дифференцированные.

В связи с реакцией иммунной системы и под влиянием проводимой цитостатической терапии подавляются отдельные субклоны, а более агрессивные и менее чувствительные к цитостатику по сути дела отбираются.

В условиях цитостатической терапии появление резистентности опухоли к ранее эффективному лечению означает качественно новый этап ее развития. Появление нового быстро развивающегося субклона, быстрое распространение его в костном мозге часто является новым этапом, изменяющим характер течения заболевания. Появляется клиническая картина быстро прогрессирующего опухолевого заболевания с глубокой депрессией кроветворения, нарастающей интоксикацией, метастазами опухоли в различных тканях, дисфункцией органов, инфекционными осложнениями. У части больных наблюдается саркоматозный рост. Все это определяет терминальный период заболевания.

### **Клиническая картина ОЛ**

Действительное начало ОЛ (появление одной опухолевой клетки со свойством неконтролируемого деления) не имеет клинической картины. Больные чувствуют себя здоровыми до массивного распространения опухолевых клеток. Отчетливая клиническая картина заболевания появляется в том случае, если объем опухоли составляет более 25 % от объема клеток костного мозга.

#### **Основные клинические синдромы при остром лейкозе:**

- Синдром интоксикации.
- Синдром инфекционных осложнений.
- Гиперпластический синдром.
- Геморрагический синдром.
- Синдром анемии.

#### **Гиперпластический синдром**

Характеризуется увеличением ЛУ, печени, селезенки, гиперплазия миндалин, появлением лейкоцитов на коже и в других тканях. Эти симптомы наблюдаются у 30-50 % больных. Увеличение печени, селезенки и ЛУ умеренное, при пальпации они, как правило, безболезненные.

Лейкемиды на коже выглядят в виде красновато-синеватых папулообразных бляшек, расположенных в толще дермы. Их следует отличить от аллергических проявлений и септических эмболов. Кожные изменения наблюдаются при очень тяжелом течении процесса, обычно при миелобластном лейкозе.

Нейролейкемия. Частота возникновения - 78-83 %. Клинические проявления:

- Менингеальный синдром (головная боль, тошнота, рвота). Симптомы нарастают медленно, часто принимаются за случайные явления. При обследовании выявляется положительный симптом Кернига, напряжение затылочных мышц, застой на глазном дне, нарушение функции черепно-мозговых нервов. При спинномозговой пункции обнаруживают высокий бластоз.
- Выраженный корешковый синдром.
- Очаговая неврологическая симптоматика (симптомы: увеличение белка в спинномозговой жидкости, смещение М-эхо, изменение ЭЭГ, очаговая патология при компьютерной томографии).

**Лейкозная инфильтрация печени.** Печень увеличивается, край ее становится острым, плотноватым. При пальпации боли обычно нет.

**Поражение яичек.** Встречается при всех острых лейкозах, но преимущественно при лимфобластных. Обычно внезапно, нередко на фоне ремиссии внезапно становится плотным и увеличивается одно яичко. Если специфическая терапия не начата, то почти неизбежно поражается и другое.

**Лейкемическая инфильтрация десен.** Чаше при остром монобластном лейкозе. Десны гиперемированы, рыхлые, имеют участки, напоминающие кровоизлияния, часто отмечается распад в области лейкемоидных инфильтратов.

**Почки.** Поражение их характеризуется лейкемоидной инфильтрацией, приводящей к почечной недостаточности вплоть до анурии. Процесс обычно двухсторонний.

**Сердце.** Лейкемоидная инфильтрация. Клинически дилатация сердца, левожелудочковая недостаточность, неспецифические изменения ЭКГ, перикардальный выпот.

**Поражения легких.** Лейкозный пневмонит. Клинически проявляется кашлем, редко обнаруживаются скудные сухие хрипы, бронхиальное дыхание. На рентгенограмме мелко- или крупноочаговые тени.

#### **Геморрагический синдром.**

Наблюдается у 50-60 % больных ОЛ. Клиника его разнообразна. От мелкоочечных высыпаний на коже и слизистых оболочках, до обширных кровоизлияний и массивных кровотечений (носовых, маточных, почечных, из ЖКТ).

#### **Синдром анемии**

Обусловлен депрессией кроветворения, кровотечениями. Синдром анемии не является ранним синдромом при лейкозах. Характеризует либо тяжелое течение заболевания или позднюю диагностику.

#### **Синдром интоксикации**

Проявляется головной болью, заторможенностью, повышенной возбудимостью, слабостью, адинамией, тахикардией, снижением аппетита, гипертермией и другими неспецифическими симптомами. Усугубление интоксикации в значительной мере связано с инфекционными осложнениями.

#### **Синдром инфекционных осложнений**

Как правило, связан с депрессией кроветворения, в частности, с уменьшением числа гранулоцитов. Инфекционные осложнения отмечаются при снижении числа лейкоцитов менее 1000 в 1 мкл или гранулоцитов менее 750 в 1 мкл. Проявления: ангины, бронхиты, пневмонии, пиелонефриты и др. вплоть до сепсиса.

#### **Диагностика острых лейкозов**

Диагностика вариантов острых лейкозов имеет решающее значение для выбора терапии и определения прогноза заболевания. Включает исследование периферической крови, костного мозга и в отдельных случаях проведение трепанобиопсии. Определение варианта острых лейкозов базируется на данных комплексного исследования бластных клеток костного мозга и крови.

Все лейкозы делятся на две большие группы: острые миелондные или нелимфобластные (ОНЛЛ) или острые лимфобластные (ОЛЛ) лейкозы.

### **Периферическая кровь**

Анемия у большинства больных носит нормохромный, нормоцитарный характер. При кровоточивости отмечается дефицит железа и гипохромия эритроцитов. Анемия более выражена при ОНЛЛ. Самые низкие показатели содержания гемоглобина (до 50 г/л) и количества эритроцитов наблюдаются при эритромиелозе.

Тромбоцитопения определяется у большинства больных. Самые низкие показатели тромбоцитов отмечаются при остром промиелоцитарном лейкозе. У 1—2% больных при ОНЛЛ отмечается тромбоцитоз более  $400 \cdot 10^9/\text{л}$ , иногда сочетающийся с мегакариоцитозом в костном мозге.

Количество лейкоцитов в периферической крови больных острым лейкозом колеблется в широких пределах.

В периферической крови часто выявляют бластные клетки. Их число может быть различным, до 95% клеток крови. Однако бласты в крови могут не обнаруживаться.

### **Костный мозг**

В миелограмме определяются увеличение числа бластных клеток и снижение нормальных ростков гемопоэза.

При количестве бластных клеток более 30% констатируется острый лейкоз, менее 30% — миелодиспластический синдром (МДС).

Трепанобиопсия костного мозга проводится при низком содержании миелокариоцитов и затруднении подсчета миелограммы.

## **ФАБ классификация ОЛ**

Современная классификация предложена в 1976 г. группой французских, американских и британских гематологов (ФАБ). Классификация базировалась на морфологических и цитохимических параметрах характеристики бластных клеток костного мозга и крови. В последующие годы ФАБ-классификация дополнена и уточнена. Для диагностики используют морфоцитохимические, иммунологические и цитогенетические исследования бластных элементов.

### **ФАБ - классификация ОЛ**

#### **I - нелимфобластные ОЛ.**

**M<sub>0</sub>** - острый недифференцированный лейкоз.

**M<sub>1</sub>** - острый миелобластный лейкоз без признаков вызревания клеток (20 % случаев);

**M<sub>2</sub>** - острый миелобластный лейкоз с признаками вызревания клеток (30 % случаев);

**M<sub>3</sub>** - острый промиелоцитарный лейкоз (8 % случаев);

**M<sub>3м</sub>** (подтип) - микрогранулярный промиелоцитарный лейкоз - может идентифицироваться только с помощью электронной микроскопии;

**M<sub>4</sub>** - острый миеломонобластный лейкоз (28 %);

**M<sub>5</sub>** - острый монобластный лейкоз;

**M<sub>5а</sub>** (подтип) - без созревания клеток;

**M<sub>5б</sub>** (подтип) - с частичным созреванием клеток (10 %);

**M<sub>6</sub>** - острый эритромиелоз (эритролейкемия, эритролейкемия, эритролейкоз) - 4 % случаев;

М<sub>7</sub> - острый мегакариобластный лейкоз (выделяется некоторыми авторами).

## **II. Острые лимфобластные лейкозы**

Л<sub>1</sub> - Острый микролимфобластный лейкоз;

Л<sub>2</sub> - Острый лимфобластный лейкоз с типичными лимфобластами;

Л<sub>3</sub> - Острый макро- или пролимфобластный лейкоз.

## **Основные морфоцитохимические признаки бластов разных типов при ОНЛЛ.**

Главным диагностическим маркером бластов МО является положительная реакция с миелоидными MICA CD33 и/или CD13. Установлено, что при МО ОНЛЛ относительно часто встречаются аномалии 5-й и 7-й хромосом, а также наличие клонов клеток, в кариотипе которых определяются множественные хромосомные изменения.

Диагностика вариантов ОНЛЛ М<sub>1</sub>, М<sub>2</sub> и М<sub>3</sub> (гранулоцитарных) базируется на общем признаке — обнаружении в клетках цитохимических маркеров гранулоцитов: пероксидазы, липидов и реже ASD-хлор-ацетатэстеразы. Морфологически бласты М<sub>1</sub>, М<sub>2</sub> и М<sub>3</sub> имеют свои характерные особенности.

Миелобласты без созревания (М<sub>1</sub>) морфологически сходны с бластами МО. Они среднего размера, правильной формы. Ядра содержат тонкопестистый хроматин, единичные нуклеолы. В отдельных клетках (менее 10%) определяется азурофильная зернистость.

Миелобласты с созреванием (М<sub>2</sub>) характеризуются средним или крупным размером. Очертания клеток правильные, форма ядер бывает либо округлой, либо неправильной. Структура хроматина менее нежная, чем в бластах М<sub>1</sub>, определяются нуклеолы. Ядерно-цитоплазматическое отношение умеренное. Характерным морфологическим признаком этих клеток является отчетливая зернистость более чем в 10% бластов. Могут быть обнаружены также единичные палочки Ауэра.

При ОНЛЛ М<sub>2</sub> определяется специфическая транслокация (8; 21). Она выявляется у 38% взрослых больных ОНЛЛ М<sub>2</sub> и у 54% детей.

Для ОНЛЛ М<sub>3</sub> характерна транслокация (15; 17), которая определяется у подавляющего большинства (более 95%) больных.

При миеломонобластном лейкозе М<sub>4</sub> в лейкоцитарной популяции костного мозга, как правило, определяются два типа бластов: миелобласты (М<sub>1</sub> или М<sub>2</sub>) и монобласты (М<sub>5а</sub> и М<sub>5б</sub>), каждый из которых имеет специфические морфоцитохимические и цитогенетические признаки. В части случаев лейкоцитарный пул представлен одним типом бластов. Проявляющим свойства одновременно миело- и монобластов. Морфологически клетки идентифицируются как М<sub>2</sub>, но цитохимически в них выявляются пероксидаза и неспецифическая эстераза, ингибируемая фторидом натрия.

Особый субвариант М<sub>4</sub> ОНЛЛ представляют случаи с увеличением содержания в костном мозге эозинофилов разной степени зрелости (более 6%). Цитогенетически в клетках определяется инверсия 16-й хромосомы. Клинически этот субвариант ОНЛЛ отличается наиболее благоприятным течением.

Монобласты без созревания (М<sub>5а</sub>) и с созреванием (М<sub>5б</sub>) характеризуются большим размером, крупными ядрами с нежнотсетчатой структурой хроматина, с 1—2 нуклеолами, обширной цитоплазмой светло-голубого цвета. В цитоплазме в части клеток может определяться азурофильная зернистость. Ядерно-цитоплазматическое отношение в бластах низкое или умеренное. Признаком морфологической дифференцировки для монобластов является форма ядер: М<sub>5а</sub> характеризуются округлыми, М<sub>5б</sub> — более зрелыми моноцитондными ядрами. При окраске на пероксидазу и липиды иногда выявляется небольшое число слабопозитивных клеток (до 10%).

Эритромиелоз (М6) характеризуется лейкоемической пролиферацией клеток красного ряда (рис. 6). В большей части случаев наряду с бластами определяются созревающие эритроидные клетки. Их количество может широко варьировать. Морфологически нормобласты костного мозга отличаются выраженными чертами дисплазии: мегалобластическими изменениями, диссоциацией созревания ядер и цитоплазмы, неравномерным окрашиванием цитоплазмы, наличием телец Жолли. Цитохимически в нормобластах определяется повышенное число сидерофильных гранул, положительная PAS-реакция в диффузной или гранулярной форме. Властный пул обычно представлен двумя типами клеток: эритробластами и пероксидаз/судан-позитивными миелобластами М1 или М2.

ОНЛЛ М7 — мегакариобластный вариант — встречается редко (менее 1% ОНЛЛ). Морфологически бласты имеют некоторые отличительные признаки: неправильные, отростчатые очертания цитоплазмы, выраженную базофильную окраску. При цитохимическом исследовании обнаруживается значительная активность альфа-нафтилацетатэстеразы, устойчивой к воздействию фторида натрия, и низкая активность бугриатэстеразы. В клетках отсутствуют пероксидаза, липиды. PAS-положительное вещество в бластах располагается в виде крупных скоплений по краю мембраны клеток на фоне диффузного окрашивания цитоплазмы. Однако убедительная диагностика М7-типа бластов возможна только после иммунофенотипирования с выявлением специфических антигенов CD41 и CD61.

Лимфобласты Л1 характеризуются мономорфностью, небольшим размером (до 10 мкм), наличием ядер округлой формы с нежной структурой хроматина и не содержат, как правило, нуклеол.

К типу Л2 отнесены лимфобласты, гетерогенные по своим морфологическим особенностям. Это клетки среднего или большого размера с ядрами разнообразных очертаний (округлыми, неправильными, складчатыми). Хроматиновая сеть бластов имеет нежную структуру, определяются нуклеолы — одна или более. Цитоплазма достаточно обширна, степень ее базофилии варьирует.

Для уточнения типов Л1 и Л2 используется подсчет бластограммы: соотношение в процентах микро-, мезо- и макроформ в 100 клетках бластной популяции. В тех случаях, когда содержание микроформ превышает 90%, диагностируется собственно Л1-вариант ОЛЛ. Если в популяции определяется 75—90% микроформ, устанавливается подвариант Л1/Л2, при содержании микроформ 50—75% — Л2/Л1, при наличии мезоформ более чем 50% — Л2.

Субтип Л3 составляют лимфобласты, имеющие характерные морфологические признаки: средний или большой размер, ядра округлой или овальной формы с очень нежной хроматиновой сетью и одной или несколькими отчетливыми нуклеолами. Характерным отличием этих клеток считается резкая базофилия и вакуолизация цитоплазмы.

Цитохимическими признаками, специфичными для бластов при ОЛЛ в соответствии с ФАБ-классификацией, являются отсутствие маркеров гранулоцитарного и моноцитарного ряда и положительная PAS-реакция в гранулярной форме.

Имунофенотипически лимфобласты разделяются на два основных типа: с В- и Т-линейной направленностью дифференцировки. В каждом типе различают субтипы клеток в зависимости от этапа их созревания.

У больных с В-линейным ОЛЛ на всех этапах дифференцировки на клетках определяется экспрессия молекул CD 19 и/или CD79a и/или CD22. Среди лимфобластов выделяют четыре подтипа (табл. 2).

1. Самый ранний про-В-тип характеризуется экспрессией не менее двух из трех выше перечисленных В-линейных маркеров.

Пре-пре-В-тип ("common", или "общий") отличается появлением антигена с аналогичным названием СОЮ.

Пре-В-тип бластов, в цитоплазме которых определяется IgM В-тип лимфобластов, имеющих цитоплазматические и поверхностные легкие  $\kappa$ - и  $\lambda$ -цепи Ig.

Специфическим маркером для Т-ОЛЛ является цитоплазматическая или поверхностная экспрессия молекул CD3. В зависимости от наличия Т-антигенов выделены также четыре подтипа Т-лимфобластов

1. Про-Т реагирует с МКА к общему Т-антигену CD7.

2. Пре-Т экспрессирует антигены CD2 и/или CD5 и/или CD8.

Бласты имеют фенотип кортикальных тимоцитов CD1a+, этот субтип устанавливается независимо от наличия или отсутствия других Т-антигенов.

Наиболее зрелый субтип характеризуется экспрессией мембранного CD3 и отсутствием CD1a. Этот субтип в свою очередь мог бы быть разделен на две группы в зависимости от экспрессии цепей  $\alpha\beta$  или  $\gamma\delta$  Т-клеточного рецептора.

В ряде случаев Т-ОЛЛ может быть выявлена экспрессия антигена CD 10, но в отличие от В-линейного ОЛЛ этот признак, видимо, не имеет клинического значения.

#### Классификация ОЛЛ

Фенотип	МКАТ	Хромосомы
Про-В	CD 19, 79a, 22	t(9; 22)
Пре-пре-В	CD10, 19	t(4; 11)
Пре-В	цитоплазматический IgM	
В	мембранный Ig: $\alpha$ , $\lambda$ -цепи	t(8; 14)
Про-Т	CD3, 7	t(11; 14)
Пре-Т	CD1, CD5, CD8	
Кортикальные тимоциты	CD1a	
Т	CD3+, CD1a-	

#### Клинические особенности различных форм ОЛ:

М<sub>1</sub> - Интоксикация, умеренная или высокая лихорадка, гиперпластический гингивит, язвенно-некротические поражения слизистых и кожи.

М<sub>2</sub>, М<sub>3м</sub> - процесс протекает бурно. Резко выражен геморрагический синдром. Тяжелая интоксикация.

М<sub>4</sub> - характерна тяжелая интоксикация, быстрое прогрессирование процесса, язвенно-некротические поражения кожи и слизистых, гиперплазия миндалин и десен. Геморрагический синдром выражен.

М<sub>5</sub> - увеличение печени, опухолевые разрастания ЛУ. Могут быть специфические поражения кожи.

М<sub>6</sub> - упорная глубокая анемия с гемолитическим компонентом. Гиперпластический синдром не выражен.

Л<sub>1</sub>-Л<sub>3</sub> - Состояние относительной клинической компенсации. Часто увеличение ЛУ, печени и селезенки, специфическое поражение ЦНС.



Острый недифференцированный лейкоз. Печень, селезенка, лимфатические узлы нередко умеренно увеличены, выражен геморрагический синдром.

### **Стадии ОЛ**

#### **Первая атака заболевания (1 стадия).**

#### **Вторая стадия или ремиссия.**

Выделяют "полную ремиссию" - состояние, характеризующееся полной нормализацией клинической симптоматики, анализов крови и костного мозга с наличием в миелограмме не более 5 % бластных клеток и не более 30 % лимфоцитов. Может быть умеренная анемия (Hb до 100 г/л), лейкопения (до 1 500 в мкл), умеренная тромбоцитопения (не менее 100 000 в 1 мкл)

"Неполная клинико-гематологическая ремиссия" - состояние, при котором нормализуются клинические показатели и гемограмма, но в пунктате костного мозга не более 20 % бластных клеток.

Остальные варианты улучшения состояния следует называть "улучшением клинической симптоматики".

**Рецидив заболевания или 3 стадия.** Часто характеризуется такой же симптоматикой, как и первая стадия заболевания, но заболевание развивается более стремительно и тяжело, труднее поддается терапевтическому воздействию.

Полная клинико-гематологическая ремиссия (4 стадия процесса). Характеризуется нормализацией клиники и кроветворения более чем на 5 лет. В это время прекращается лечение.

**Терминальная стадия** - завершающий этап опухолевой прогрессии, при котором наступает полное истощение нормального кроветворения, резистентность к проводимой терапии.

### **Общие принципы диагностики ОЛ:**

Диагноз ОЛ устанавливается только морфологически - по обнаружению бластов в костном мозге или периферической крови. Реальная возможность определения наличия опухолевых клеток в организме появляется при его массе около 1 г, или  $10^9$  клеток.

Анализ крови характеризуется анемией, тромбоцитопенией, снижением числа лейкоцитов. В периферической крови часто обнаруживается "провал" - мало промежуточных форм между молодыми и зрелыми клетками (бластные клетки и зрелые гранулоциты). СОЭ нередко увеличена.

### **Идентификация основных форм острого лейкоза**

Выделение основных форм лейкозов проводится на основании оценки цитоморфологических, цитохимических, цитогенетических и иммунофенотипических исследований бластных клеток. Выполняются они при первой диагностической пункции костного мозга. Применяют следующие цитохимические маркерные реакции:

- на гликоген - PAS-реакция в глыбчатой или гранулярной форме характерна для острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ);
- отрицательная реакция на гликоген при положительной, в виде единичной гранулы реакции на кислую фосфатазу отличает Т-клеточный ОЛЛ;
- положительная реакция на миелопероксидазу и липиды характерна для острого миелобластного лейкоза (ОМЛ);
- положительная реакция на неспецифическую эстеразу с  $\alpha$ -нафталацетатом, подавляемая фторидом натрия, свойственна острому монобластному лейкозу;

- положительные обе последние реакции характерны для миеломонобластной формы ОЛ,
- окраска липидов суданом черным В.

**Цитохимическая и иммунологическая классификация основных вариантов острых лейкозов**

Под-тип	Частота	Перокси-даза	Эсте-раза	ШИК	Лизо-цим	Иммунофено-типирование
M0	<5	-	-	-	-	CD34, 33, 13
M1	20	±	±	-	-	CD34, 33, 13
M2	25-30	+++	+	-	±	CD34, 33, 15, 13
M3	10	+++	+	±	±	CD 33, 13, (HLA Dr-)
M4	15-25	±	+++	-	++	CD34, 33, 15, 14, 13
M5	5-10	-	+++	±	+++	CD33, 15, 14, 13
M6	<5	±	-	+++		CD33 Гликофорин A+
M7	<5	-	±	++		Тромбоцитарный гликопротеин lib/IIIa+ CD33, 41
L1	20-25	-	-	+++	-	CD10, 19, 34, TdT
L2	70-80	-	-	+++	-	CD10, 19, 34, TdT
L3	< 5	-	-	+++	-	CD19, 20, sIg

**Общие принципы лечения больных с ОЛ:**

Цель современной терапии острых лейкозов – излечение.

Современные программы лечения позволяют достичь стойкой ремиссии более чем у 20-50 % больных острыми лейкозами.

**Терапевтические мероприятия при ОЛ сводятся к следующим мероприятиям:**

1. уничтожению бластных клеток;
2. борьбе с инфекционными осложнениями;
3. лечению геморрагического синдрома;
4. лечению интоксикации;
5. лечению ДВС синдрома;
6. лечению внекостномозговых поражений.

Уничтожение опухолевых клеток осуществляется посредством активации в них генетически детерминированной программы апоптоза. Цитостатики включают апоптоз через 2 сигнальные системы: ген p-53 и FAS-R/TNF.

Лечение должно проводиться дифференцированно, с учетом формы острого лейкоза по специальным программам.

Современные программы лечения включают:

- 1 - индукцию ремиссии;

- 2 - консолидацию;
- 3 - длительную поддерживающую терапию;
- 4 - профилактику нейрорлейкемии;
- 5 - лечение рецидива.

Острые лейкозы лечатся по строго соблюдаемым протоколам (программам), которые создаются на основе результатов исследований в различных странах (материалы лечения изложены по Е.П.Иванову и В.Е.Иванову, 2000).

### **Протокол ОМЛ-М-97/98**

Применяется для лечения впервые диагностированного острого миелобластного лейкоза  $M_0$ -  $M_2$ ,  $M_4$ - $M_7$ .

Наиболее адекватной терапией индукции при ОМЛ признана комбинация цитарабина (цитозара) и даунорубицина (рубимицина) – по схеме "7+3" (ежедневное введение цитозара в течение 7 дней и даунорубицина в течение первых 3 дней) [В.Савченко, А.Пивник, 1999].

**Индукция ремиссии.** Два последовательных курса «7+3» в следующих дозах: цитарабин –  $100 \text{ мг/м}^2$  2 раза в день каждые 12 ч в виде внутривенной капельной инфузии на 400 мл физиологического раствора в течение 1 ч в 1 – 7-й дни курса и рубимицин –  $45 \text{ мг/м}^2$  в виде короткой (10 мин) внутривенной инфузии на 20 мл физиологического раствора в 1–3-й дни курса, не ранее чем через 2 ч после введения цитарабина.

**Консолидация.** Два курса «1+3» (цитарабин и рубимицин) проводится в тех же дозах при условии достижения полной ремиссии после первого или второго индукционного курса. Перерыв между курсами составляет 21–28 дней. Каждому больному в общей сложности проводится 4 курса индукции/консолидации.

**Поддерживающая терапия.** Состоит из выполнения программы ротационных курсов «5+2» (цитарабин+рубимицин), «5+5» (цитарабин+6-тиогуанин или 6-меркаптопурин), «5+1» (цитарабин+циклофосфан), «5+1» (цитарабин+винкристин+преднизолон), проводимой с интервалом в 4 нед., считая от последнего дня курса. Программа проводится в стандартных дозах: цитарабин ( $100 \text{ мг/м}^2$  внутривенно (капельно или струйно) или подкожно 2 раза в день с интервалом в 12 ч в 1–5-й дни курса) сочетается в 1-й месяц с 6-тиогуанином ( $100 \text{ мг/м}^2$ ) или 6-меркаптопуринном ( $75 \text{ мг/м}^2$  внутрь каждые 12 ч в 1–5-й дни курса); во 2-й месяц – с циклофосфаном ( $1000 \text{ мг/м}^2$  внутривенно капельно (не менее чем на 800 мл физиологического раствора) в 1-й день курса); в 3-й месяц – с рубимицином ( $45 \text{ мг/м}^2$  внутривенно 1 раз в день в 1–2-й дни курса); в 4-й месяц – с винкристином (2 мг внутривенно в 1-й день курса), преднизолоном ( $40 \text{ мг/м}^2$  внутрь в 1–5-й дни курса). Длительность поддерживающей терапии составляет 2 года. Пункции костного мозга производятся перед каждым вторым курсом в течение 2 лет.

**Профилактика нейрорлейкемии** проводится при миеломонобластном ( $M_4$ ) и монобластном ( $M_5$ ) лейкозах.

### **Профилактика и лечение нейрорлейкемий**

**Этап 1.** В период индукции ремиссии повторяют интрапомбальное введение метотрексата каждые 2 недели.

**Этап 2.** Программа 1: облучение головы 24 Гр 2 раза за 15-18 сеансов + 5 доз метотрексата эндолумбально.

Программа 2: Интрапомбально метотрексат + цитозар.

### **Промиелоцитарный лейкоз**

**Протокол ОПЛ-М-98 для лечения острого промиелоцитарного лейкоза (М<sub>3</sub>).**

Важным открытием в области гематологии за последние годы стало обнаружение выраженного влияния на бластные клетки у больных промиелоцитарным лейкозом производного ретиноевой кислоты – ол-трансретиноевой кислоты (АТРА). АТРА является препаратом выбора при этой форме ОМЛ. При использовании АТРА без химиотерапии достигается полная ремиссия, быстро купируются геморрагический синдром и ДВС-синдром, но быстро возникает рецидив. Лишь сочетанное использование АТРА и цитостатических препаратов дает хорошие результаты (В.Савченко, А.Пивник, 1999).

Принципиальное значение в лечении ОМЛ имеют доза даунорубицина ( $60 \text{ мг/м}^2$ ) при проведении курсов индукции и консолидации и длительность его использования в период постремиссионной терапии. АТРА в данном случае применяется в дозе  $45 \text{ мг/м}^2$  в сочетании со схемой "7+3".

В период стандартной индукции ремиссии при ОПЛ, как ни при каком другом варианте ОМЛ, отмечались тяжелейшие геморрагические осложнения, связанные с нарастанием тяжести ДВС-синдрома, истощением фибринолиза на фоне тумор-лизис-синдрома, обусловленного разрушением опухолевых клеток. Летальность в период индукции ремиссии у больных ОПЛ в первые годы использования современных программ химиотерапии составляла 30–40 %.

Одним из самых принципиальных открытий в области гематологии за последние 10 лет стало обнаружение дифференцирующего эффекта от воздействия на бластные клетки промиелоцитарного лейкоза дериватов ретиноевой кислоты, особенно олтранс-ретиноевой кислоты (АТРА). Практически все работы последнего времени, связанные с лечением ОПЛ, посвящены использованию АТРА в сочетании с цитостатическими препаратами. Эта терапия позволяет добиваться очень высокого процента ремиссий (85–96 %) без фазы аплазии при быстром купировании ДВС-синдрома. Было доказано, что длительная безрецидивная выживаемость больных ОПЛ, которым проводилась индукция ремиссии с помощью АТРА и цитостатических препаратов, вдвое превышает таковую у тех, у кого использовались лишь цитостатические средства. В настоящее время, очевидно, что АТРА является препаратом выбора при этой форме ОМЛ.

### **Протокол ОМЛ- М-97/98 с использованием олтранс-ретиноевой кислоты**

**Индукция.** АТРА (везанонд) –  $45 \text{ мг/м}^2$  per os ежедневно, в 2 приема утром и вечером, в течение от 30 до 90 дн + индукция по протоколу ОМЛ – М – 97/98 (2 курса «7+3»). При этом в зависимости от показателей периферической крови возможны следующие варианты:

- курс «7+3» начинается одновременно с приемом АТРА,
- если количество лейкоцитов более  $5 \cdot 10^9/\text{л}$ ;
- курс «7+3» начинается на фоне приема АТРА в зависимости от показателей крови;
- курс «7+3» начинается сразу же после достижения полной ремиссии.

**Тактика индукционной терапии.** Во всех случаях индукционная терапия АТРА начинается с момента установления диагноза острого промиелоцитарного лейкоза. Если число лейкоцитов менее  $5 \cdot 10^9/\text{л}$ , то терапия индукции осуществляется только АТРА.

Консолидация – 2 курса «7+3».

### Лечение больных с острым лимфобластным лейкозом

Как и при острых нелимфобластных лейкозах, в лечении ОЛЛ выделяются 2 главные фазы: индукция ремиссии и постремиссионная терапия. Основой всех индукционных протоколов является комбинация винкристина ( $1,5 \text{ г/м}^2$ ), преднизолона ( $40\text{--}60 \text{ мг/м}^2$ ) и даунорубина ( $50 \text{ мг/м}^2$ ). Присоединение к этой схеме L-аспарагиназы и циклофосфана повышает эффективность терапии.

### Протокол ОЛЛ–М–98

Проводится при впервые выявленном остром лимфобластном лейкозе  $L_1\text{--}L_3$  всех лимфоидных иммунофенотипических вариантах, впервые выявленном остром недифференцированном лейкозе.

**Индукция.** Однократное введение циклофосфана или циклофосамида в 1-й день, введение даунорубина в первые 3 дней, 4 еженедельных однократных введения винкристина, 6 введений L-аспарагиназы и прием преднизолона с 1-го по 21-й день. Перед каждым введением L-аспарагиназы рекомендуется определение уровня амилазы крови. Кроме того, необходимо обязательное поддержание уровня фибриногена не менее  $1 \text{ г/л}$  с помощью свежезамороженной плазмы или криопреципитата.

### Схема протокола терапии ОЛЛ–М–8

Препараты	Способ введения	Доза	Дни введений
<b>Индукция (4 нед)</b>			
Циклофосамид	В/в	$1000 \text{ мг/м}^2$	1-й
Даунорубин	В/в	$35 \text{ мг/м}^2$	1, 2, 3-й
Винкрестин	В/в	2 мг	1, 8, 15, 22-й
Преднизолон	Внутрь	$60 \text{ мг/м}^2$	с 1-го по 21-й
L-аспарагиназа	П/к	$6000 \text{ ЕД/м}^2$	5, 8, 11, 16, 18, 22-й
Метотрексат	Интра-люмбально	15 мг	1, 15-й
<b>Ранняя интенсификация (повторяется 2 раза по 4 нед)</b>			
Циклофосамид	В/в	$1000 \text{ мг/м}^2$	1-й
6-меркаптопурин	Внутрь	$60 \text{ мг/м}^2$	с 1-го по 14-й
Цитарабин	П/к	$76 \text{ мг/м}^2$	с 1-го по 4-й
Винкрестин	В/в	2 мг	с 8-го по 11-й 16, 22-й
L-аспарагиназа	П/к	$6000 \text{ ЕД/м}^2$	15, 18, 22, 26-й
Метотрексат	Интра-люмбально	15 мг	1-й
<b>Профилактика небролейкемии (12 нед)</b>			
Метотрексат	Интра-люмбально	15 мг	1, 8, 15, 22, 29-й
6-меркаптопурин	Внутрь	$60 \text{ мг/м}^2$	с 1-го по 70-й
Метотрексат	Внутрь	$20 \text{ мг/м}^2$	36, 43, 60, 57, 64-й
<b>Поздняя интенсификация (8 нед)</b>			
Доксорубомицин	В/в	$30 \text{ мг/м}^2$	1, 8, 15-й
Винкрестин	В/в	2 мг	1, 8, 15-й

Дексаметазил	Внутрь	10 мг/м <sup>2</sup>	с 1-го по 14-й
Циклофосфамид	В/в	1000 мг/м <sup>2</sup>	29-й
6-тиогуанин	Внутрь	60 мг/м <sup>2</sup>	29-го по 42-й
Цитарабин	П/к	75 мг/м <sup>2</sup>	с 29-го по 32-й, с 36-го по 39-й
Поддерживающая терапия (до 24 мес с момента установления диагноза)			
Винкристин	В/в	2 мг	1-й, каждые 4 нед.
Преднизолон	Внутрь	60 мг/м <sup>2</sup>	С 1-го по 5-й, каждые 4 нед.
Метотрексат	Внутрь	20 мг/м <sup>2</sup>	1, 8, 15, 22-й
6-меркаптопурин	Внутрь	60 мг/м <sup>2</sup>	С 1-го по 28-й

**Ранняя интенсификация** включает два одномесячных следующих друг за другом курсов с использованием циклофосфана или циклофосфамида, цитарабина, 6-меркаптопурина и L-аспарагиназы.

**Профилактика нейтролейкемии** начинается при индукции в виде двух введений метотрексата в 1-й и 15-й дни ПХТ индукции, продолжается при ранней интенсификации в виде однократного введения метотрексата в 1-й день каждого из двух четырехнедельных курсов и заканчивается двенадцатинедельным курсом, состоящим из краниального облучения в суммарной дозе 24 Гр, пяти еженедельных однократных доз метотрексата интравенозно с ежедневным приемом 6-меркаптопурина с 1-го по 70-й день и еженедельного однократного приема метотрексата перорально (5 доз по 20 мг/м<sup>2</sup> с 6-й по 10-ю нед.).

**Курс поздней консолидации** длительностью 8 нед. состоит из комбинации адриамицина, винкристина и дексаметазона в 1-й месяц и комбинации циклофосфана, 6-тиогуанина и цитарабина во 2-й месяц.

**Поддерживающая терапия.** Ежедневный прием 6-меркаптопурина, еженедельный однократный прием метотрексата и пульсовым сочетанием винкристина с преднизолоном в 1-й день каждого месяца.

#### **Лечение инфекционных осложнений**

1. Асептические условия – палаты-боксы.
2. Антибиотики широкого спектра действия, максимальные дозы (2-3 или большее число препаратов).
3. В/в введение препаратов.
4. В/в введение свежзамороженной плазмы.
5. В/в введение иммуноглобулина.

#### **Лечение интоксикации:**

1. Гемодез.
2. Альбумин.
3. Реополиглюкин.
4. Солевые растворы.
5. Гемосорбция.
6. Плазмаферез.

#### **Лечение ДВС синдрома**

1. В/в свежзамороженная плазма (острый промиелоцитарный лейкоз).
2. Контрикал, трасилол.
3. Компоненты крови.

4. Гепарин (в малых дозах)
5. Трентал, курантил.

#### **Лечение геморрагического синдрома**

1. Переливание тромбоцитарной массы.
2. В/в введение аминокaproновой кислоты.
3. Переливание свежзамороженной плазмы.
4. Хлористый кальций (имеет значительно меньшее значение).
5. Викасол.

Лечение анемии: переливание эритроцитарной массы при снижении Hb менее 80 г/л.

#### **Трансплантация костного мозга**

Выполняется в период клинико-гематологической ремиссии. Наиболее обосновано при неблагоприятных формах ОМЛ в период первой ремиссии. Костный мозг индивидуально подбирается с учетом совпадения маркеров HLA системы. Наиболее подходят братья и сестры. По HLA системе костный мозг подходит у 1 пациента на 10 000 доноров.

Предоперационная подготовка включает облучение тела, введение цитостатиков.

#### **Трансплантация гемопоэтических клеток наиболее целесообразна**

- У больных в возрасте до 45 лет в фазе первой ремиссии острого лейкоза
- При наличии повышенного риска развития рецидива:
  - больные ОНЛЛ и больные ОЛЛ с исходным гиперлейкоцитозом,
  - массивной органомегалией,
  - множественными хромосомными aberrациями;
- У больных с развившимся рецидивом заболевания.

#### **Исходы**

Пятилетняя выживаемость зависит от типа лейкоза и возраста пациентов:

- ОЛЛ у детей - 65 - 75%;
- ОЛЛ у взрослых - 20 - 35%;
- ОМЛ у пациентов моложе 55 лет - 40 - 60%;
- ОМЛ у пациентов старше 55 лет - 20%.

## Классификации лейкозов в МКБ-10

- R C91 Лимфоидный лейкоз [лимфолейкоз]
- S C91.0 Острый лимфобластный лейкоз
- S C91.1 Хронический лимфоцитарный лейкоз
- S C91.2 Подострый лимфоцитарный лейкоз
- S C91.3 Пролимфоцитарный лейкоз
- S C91.4 Волосатоклеточный лейкоз
- S C91.5 Т-клеточный лейкоз взрослых
- S C91.7 Другой уточненный лимфоидный лейкоз
- S C91.9 Лимфоидный лейкоз неуточненный
- R C92 Миелоидный лейкоз [миелолейкоз]
- S C92.0 Острый миелоидный лейкоз
- S C92.1 Хронический миелоидный лейкоз
- S C92.2 Подострый миелоидный лейкоз
- S C92.3 Миелоидная саркома
- S C92.4 Острый промиелоцитарный лейкоз
- S C92.5 Острый миеломоноцитарный лейкоз
- S C92.7 Другой миелоидный лейкоз
- S C92.9 Миелоидный лейкоз неуточненный
- R C93 Моноцитарный лейкоз
- S C93.0 Острый моноцитарный лейкоз
- S C93.1 Хронический моноцитарный лейкоз
- S C93.2 Подострый моноцитарный лейкоз
- S C93.7 Другой моноцитарный лейкоз
- S C93.9 Моноцитарный лейкоз неуточненный
- R C94 Другой лейкоз уточненного клеточного типа
- S C94.0 Острая эритремия и эритролейкоз
- S C94.1 Хроническая эритремия
- S C94.2 Острый мегакариобластный лейкоз
- S C94.3 Тучноклеточный лейкоз
- S C94.4 Острый панмиелоз
- S C94.5 Острый миелофиброз
- S C94.7 Другой уточненный лейкоз
- R C95 Лейкоз неуточненного клеточного типа
- S C95.0 Острый лейкоз неуточненного клеточного типа
- S C95.1 Хронический лейкоз неуточненного клеточного типа
- S C95.2 Подострый лейкоз неуточненного клеточного типа
- S C95.7 Другой лейкоз неуточненного клеточного типа
- S C95.9 Лейкоз неуточненный



## ХРОНИЧЕСКИЙ МИЕЛОЛЕЙКОЗ

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) - заболевание опухолевой природы, носящее клонный характер и возникающее из ранних предшественников миелопоэза, морфологическим субстратом которого являются преимущественно созревающие и зрелые гранулоциты.

### Этиология

До настоящего времени детально не изучена. Большое значение в возникновении этого заболевания имеет:

- радиационные воздействия;
- влияние химических факторов, увеличивающих число хромосомных aberrаций.

### Эпидемиология

Чаще у людей в 30-70 лет. Одинаково часто у мужчин и женщин. Занимает 5-е место среди всех гемобластозов. В год регистрируют 1-1,5 случая на 100 000 населения.

### Патогенез

У больных ХМЛ была обнаружена специфическая хромосомная аномалия в гемопозитических стволовых клетках — филадельфийская хромосома (22q-, Ph<sup>+</sup>). Она связана с реципрокной транслокацией t(9;22)(q34;q11), приводящая к образованию слитного гена *BCR-ABL* типа b3a2 и/или b2a2, что, как оказалось, является решающим генетическим событием в инициации ХМЛ и играет ключевую патогенетическую роль в последующем развитии клинических проявлений заболевания.

Продуктом деятельности слитного гена *BCR-ABL* является цитоплазматический слитный онкопротеин p210<sup>BCR-ABL</sup>, более редко образуются другие гибридные онкопротеины (p230<sup>BCR-ABL</sup>, p190<sup>BCR-ABL</sup>). Этот онкопротеин обладает избыточной тирозинкиназной активностью и ответственный почти за все основные клинические проявления ХМЛ.

BCR-ABL-протеин оказывает бесконтрольное автономное воздействие на основные клеточные функции в содружестве активирующихся при ХМЛ протоонкогенов *MYC*, *CRKL*, *GRB2*, *KIT*, *VAV* и *MYB*, что приводит к бесконтрольной пролиферации миелоидных клеток посредством основного сигнального пути — активации митогенактивных протеникиназ MAPK. Также происходит нарушение адгезии неопластических миелоцитов к клеткам стромы и нарушение в них процессов апоптоза.

- Опухолевая прогрессия клонного характера. На начальных этапах - моноклоновая опухоль, в терминальном периоде - поликлоновая, возможно возникновение саркоматозного роста клеток.
- Увеличение опухолевых клеток более 500 000 в 1 мкл может привести к органам нарушения кровотока, прежде всего к нарушению мозгового кровотока.
- При высоком лейкоцитозе и распаде клеток возможно увеличение мочевой кислоты и образование камней в почках.
- Развитие ДВС синдрома.
- Синдром интоксикации.
- Инфекционные осложнения.

- Гиперпластический синдром с миелоидной инфильтрацией различных органов и тканей (надкостницы, суставов, нейролейкемия).

### **Клиническая картина**

В настоящее время выделяют развернутую, переходную и терминальную стадию.

**1 стадия, развернутая.** На начальных этапах развернутой стадии самочувствие больных не нарушается. Клинической симптоматики нет. При лабораторном обследовании во время профилактического обследования или обращения по поводу какого-либо заболевания случайно обнаруживают лейкоцитоз. Обычно в пределах 10-20 000 в 1 мкл. Характерен сдвиг в лейкоцитарной формуле до миелоцитов и промиелоцитов, повышение соотношения лейкоциты/эритроциты в костном мозге. Обнаруживается «филадельфийская хромосома» в гранулоцитах и клетках костного мозга. Длительность этой стадии около 4 лет.

**2 стадия, переходная.** Увеличено содержание незрелых форм (промиелоциты составляют до 20-30%), базофилия. Бластные клетки в костном мозге до 10%.

Наиболее ранняя клиническая симптоматика: слабость, утомляемость, потливость, иногда ранним симптомом может быть тупая боль или тяжесть в левом подреберье в связи с увеличением селезенки.

В клинической картине заболевания можно выделить следующие синдромы:

- 1) интоксикации (потливость, слабость, повышение температуры без явных проявлений инфекции, снижение веса);
- 2) геморрагический синдром, обусловленный диссеминированным свертыванием крови;
- 3) инфекционный синдром (ангины, бронхиты, пневмонии, др. инфекционные заболевания, сепсис);
- 4) синдром мочекишечного диатеза, связанного с большим распадом опухолевых клеток;
- 5) гиперпластический синдром (увеличение селезенки, печени, редко в начале заболевания и более характерно в терминальном периоде - увеличение лимфатических узлов, лейкемиды кожи, инфильтрация надкостницы, нервной ткани).

### **Картина крови:**

1. Нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево до миелоцитов и промиелоцитов.
2. Красная кровь в начале заболевания не меняется.
3. Тромбоциты в начале не изменены или умеренно снижены.

### **Костный мозг**

Гранулоциты практически полностью вытесняют жировую ткань. Соотношение ростков лейко/эритро - 10:1 - 20:1 (в норме 3-4:1).

### **Печень и селезенка**

Характерна миелоидная инфильтрация.

Патологический процесс постепенно прогрессирует, снижается чувствительность к медикаментозному лечению. Нарастает анемия и тромбоцитопения, интоксикация.

### **Выделяют две формы ХМЛ:**

1 - без Ph хромосомы [Ph<sup>-</sup>] (филадельфийская хромосома). Она характеризуется неблагоприятным течением и малой продолжительностью жизни больных. Рано возникает гепато-, спленомегалия. Продолжительность жизни у детей 5-6 мес., у взрослых - 1,5-2 года.

2 - с Ph<sup>+</sup> хромосомой, чаще у пожилых, течение заболевания медленное. Однако если Ph хромосома сочетается со снижением тромбоцитов - прогноз неблагоприятный.

Филадельфийская хромосома [Ph<sup>+</sup>] - хромосома 22 пары, имеющее укороченное длинное плечо - результат транслокации с 9 хромосомы на 22, а части с 22 на 9. В результате образуется гибридный «химерный» ген, обозначаемый bcr/abl. Он кодирует синтез патологического белка p210, который является тирозинкиназой с повышенной активностью, отвечающей за перенос АТФ к тирозину на различных внутриклеточных белках. В процессе фосфорилирования происходит активация ряда белков и нарушается нормальная жизнедеятельность клетки, что приводит к злокачественной трансформации клеток.

В последние десятилетия выделяют прогрессирующую (accelerated) фазу ХМЛ, в которую течение заболевания становится более злокачественным. В связи с этим необходима кардинальная смена врачебной тактики.

Важнейшим признаком фазы акселерации является увеличение количества бластных клеток и промиелоцитов в периферической крови и/или КМ. По нашему мнению, о прогрессирующей (акселерации) фазе говорит обнаружение 15% и более таких клеток (имеется ввиду суммарное количество бластных клеток и промиелоцитов) в периферической крови и/или КМ. Кроме того, отмечается резистентное к терапии увеличение числа лейкоцитов, нарастающий тромбоцитоз или тромбоцитопения, анемия, не связанные с терапией.

### **3. Терминальный период**

На каком-то непредсказуемом этапе моноклоновая опухоль превращается в поликлоновую. Это характеризует следующий этап развития заболевания - терминальный период. Для терминального периода характерны:

1. Быстрый рост селезенки.
2. Повышение температуры.
3. Боли в костях.
4. Бластные кризы (появление в крови бластных клеток более 5 %).
5. Очаги саркоматозного роста.
6. Возникновение лейкомидов в коже.
7. Нейролейкемия.
8. Рефрактерность к миелосану.
9. Металластическая анемия (Hb<110 г/л) и тромбоцитопении (менее  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ )

### **Диагноз ХМЛ**

Устанавливается на основании комплексного обследования: типичной клинической картины, анализа крови, изменений костного мозга, иногда - определения Ph<sup>+</sup>-хромосомы. Иногда необходимо дифференцировать от остеомиелофиброза (при трепанобиопсии - обнаруживается фиброз костного мозга).

Критериями диагноза являются:

1. Лейкоцитоз более 20 000 в 1 мкл.
2. Появление в крови юных форм: миелобластов, промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов.
3. Миелоидная пролиферация костного мозга.
4. Наличие Ph<sup>+</sup>-хромосомы.
5. Увеличение селезенки и/или печени.

### Дифференциальная диагностика

Нередко возникает необходимость проведения дифференциального диагноза между ИМФ и ХМЛ. Основные дифференциальные признаки приведены в табл.

**Основные клинико-лабораторные признаки идиопатического миелофиброза и хронического миелолейкоза**

Показатели	Идиопатический миелофиброз	Хронический миелолейкоз
	Клинические признаки	
Возраст больных	Преимущественно лица в возрасте 50—60 и более лет	Большинство больных до 50 лет
Длительность заболевания	Обычно 15—20 лет	В среднем 5 лет
Оссалгии	Умеренные	Значительные
Геморрагический синдром	Обычно не выражен	Умеренные или значительные проявления
Размеры селезенки	Значительно увеличены	Умеренно увеличены
Плотность селезенки	Значительная	Умеренная
Декомпенсация клинического состояния	Наступает медленно, через 5 и более лет от начала заболевания	Наступает быстро, через 2—3 года от начала заболевания

### Лечение

1 стадия. При небольшом лейкоцитозе, особенно у пожилых: общеукрепляющая терапия, витамины, адаптогены.

При лейкоцитозе  $40-50 \cdot 10^9/\text{л}$  применяют гидроксимочевину в дозе 10-20 мг/кг или бисульфат в дозе 4 мг/сутки внутрь. Дозы подбираются таким образом, чтобы уровень лейкоцитов был около  $20 \cdot 10^9/\text{л}$ .

2 стадия. Препараты выбора:

- гидроксимочевина в дозе до 40-50 мг в сутки (обычно поддерживающая доза 10-15 мг в сутки).
- А-Интерферон. Доза 5-9 млн ЕД 3 раза в неделю в/м. Позволяет достичь гематологической ремиссии у 70-80 % больных.

При значительно увеличенной селезенке возможна лучевая терапия.

3 стадия. Используют препараты, применяемые в схемах лечения острых лейкозов.

**Миелосан.** Пока сохраняет позиции при лечении больных ХМЛ. Назначение его оправдано у пациентов, которым не может быть проведено лечение интерферонами- $\alpha$  или гидроксимочевины вследствие выраженных побочных эффектов или по другим причинам.

Назначают при лейкоцитозе более 30-50 тыс. в 1 мкл. - 2-4 мг в сутки.

При лейкоцитозе 50-150 тыс. в 1 мкл. - доза увеличивается до 6 мг в сутки.

При большем лейкоцитозе - до 8 мг в сутки.

Обычно при снижении числа лейкоцитов (4-6 неделя), назначается поддерживающая доза препарата - 2-4 мг 1 раз в неделю. Уровень лейкоцитов поддерживается в пределах 15-20 тыс. в 1 мкл. Следует учитывать, что дозировка препарата может быть и иной в связи с отличной индивидуальной чувствительностью.

При недостаточной эффективности миелосана назначают:

**Миелобромол** в дозе 125-250 мг в сутки. Через 2-3 недели поддерживающая терапия в той же дозе 1 раз в 5-10 дней.

**Допан** - при значительной спленомегалии, если другие препараты неэффективны. 6-10 мг в сутки 1 раз в 4-10 дней.

Лечение прекращают при снижении лейкоцитов до 5-7 тыс. в 1 мкл. Поддерживающая терапия 6-10 мг 1 раз в 2-4 недели.

**Гексафосфамид** (гидроксимочевина) является препаратом выбора. При лейкоцитозе более 100 000 в 1 мкл. - 20 мг в сутки; при 40-60 000 в 1 мкл. - 10-20 мг 2 раза в неделю; при уровне лейкоцитов 10-15 000 в 1 мкл препарат отменяют. Поддерживающая терапия 10-20 мг в 5-15 дней.

### **Цитозин-арабинид и итрон А в лечении больных ХМЛ**

Цитозин-арабинид избирательно подавляет пролиферацию трансформированных  $Ph^+$  клеток-предшественников.

**А-Интерферон** (итрон А). Обладает выраженной антипролиферативной активностью. Препарат весьма эффективен при лечении больных ХМЛ. Показано, что при монотерапии позволяет продлить жизнь больных на 18-24 месяца, задерживает наступление бластного криза. Наибольшее увеличение жизни наблюдается у больных с полным цитогенетическим ответом, 10-летняя выживаемость составляет 72-80 %.

**Гливек.** Новым направлением лечения больных ХМЛ является использование препаратов, соответствующих активному участку белка p210 bcr/abl (иматиниб мезилат, гливек). Молекула STI 571 (производное 2-фениламинопиридина) встраивается в молекулу мутантной abl-тирозинкиназы, блокируя фосфорилирование тирозина. Применение этих препаратов блокирует процессы фосфорилирования внутриклеточных белков, что вызывает гибель клеток, преимущественно имеющих патологический bcr/abl белок. Доказана высокая эффективность этих средств на всех стадиях ХМЛ. Препарат назначают в дозе 400 мг/м<sup>2</sup> в течение 28 дней. При бластном кризе доза может составлять 600 мг/м<sup>2</sup>.

### **Лечение в терминальном периоде**

Малые дозы цитозин-арабинозида с интерфероном- $\alpha$  также могут использоваться в прогрессирующей фазе (изменение подходов необходимо начинать при появлении первых признаков прогрессирования ХМЛ).

При неэффективности этого подхода может быть применена полихимиотерапия. Наиболее часто используются традиционные комбинации антрациклиновых антибиотиков и цитозин-арабинозида, такие как «5+2». Эта программа включает рубомицин 60 мг/м<sup>2</sup> или другой препарат из группы антрациклинов в соответствующей дозе первые два дня и цитозин-арабинозид 100 мг/м<sup>2</sup> дважды в день в течение пяти дней. При недостаточной эффективности этой схемы лечения может быть применена комбинация «7+3».

### **Лечение бластного криза**

При наступлении бластного криза ХМЛ (число бластов и/или промиелоцитов в КМ и/или периферической крови превышает 30%) терапевтическая тактика вырабатывается после определения иммуно-цитохимического варианта бластного криза. Актуальным остается положение о том, что лечение бластного криза ХМЛ проводится по программам, применяемым при лечении острых лейкозов.

**Лейкоцитоферез.** Проводится при больших цифрах лейкоцитов и тромбоцитов, особенно при имеющихся расстройствах церебрального кровотока (головная боль, нарушения слуха и т.д.).

**Лечение экстрамедуллярных опухолевых образований** (гиперплазия миндалин, нейрорлейкемия, боли в костях) может проводиться с помощью лучевой терапии.

**Спленэктомия** проводится при разрыве селезенки, тяжелом абдоминальном дискомфорте, повторных периспленитах; явлениях гиперспленизма.

**Трансплантация костного мозга.** Трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток долгое время оставалась единственным методом, способным излечить больного ХМЛ. Суть данной операции состоит в том, что пациенту подбирается совместимый по системе HLA (антигены лейкоцитов человека) донор. У донора забирается КМ или выделяются периферические стволовые клетки. Пациенту в условиях асептического бокса проводится кондиционирование (подготовка), включающее в себя сублетальные дозы цитостатических препаратов иногда в сочетании с облучением. Цель кондиционирования — эрадикация (уничтожение) патологического клона лейкозных клеток. После чего производится трансплантация, которая внешне выглядит как внутривенная инфузия донорской (в случае аллогенной трансплантации) крови.

К сожалению, применение данного метода может быть эффективно далеко не у всех больных.

### **Новые направления в лечении больных ХМЛ**

В настоящее время обсуждается использование ряда новых препаратов: цитостатических средств, ингибиторов сигнальной трансдукции (кроме гливека), ингибиторов фарнезилтрансферазы или геранилгеранилтрансферазы, включая новые ингибиторы BCR-ABL-тирозинкиназы, тирозинкиназы JAK2 и src-киназы, увеличивающие bcr-abl деградацию, протеазомных ингибиторов, иммунные методы лечения.

### **Прогноз**

Средняя продолжительность жизни при химиотерапии составляет 3–4 года. После первого «бластного криза» длительность жизни обычно около 12 мес. Причины смерти: инфекционные и геморрагические осложнения в терминальном периоде.

Группы риска учитывают при определении терапевтической тактики: высокий риск указывает на необходимость скорейшего выполнения трансплантации аллогенного КМ или периферических стволовых клеток, на необходимость более активной терапии.

Наиболее определенные признаки неблагоприятного прогноза:

- Возраст 60 лет и старше.
- Бластоз в периферической крови 3% и более или в КМ 5% и более.
- Базофилы в периферической крови 7% и более или в КМ 3% и более.
- Тромбоцитоз  $700 \cdot 10^9 / \text{л}$  и более.
- Спленомегалия — селезенка выступает на 10 см и более из-под края реберной дуги.

## ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) - представляет собой опухоль из CD5+ - позитивных В-клеток.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — в классификации ВОЗ «хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов» — является заболеванием лимфоидной ткани, характеризующееся клональной пролиферацией и неуклонным накоплением длительно живущих неопластических лимфоцитов в периферической крови, костном мозге (КМ), лимфатических узлах, селезенке, печени, а в последующем — и в других органах и тканях.

### Распространенность

Заболеваемость 0,08 – 2,2 на 100 000 населения. Это наиболее распространенный вид лейкоза в странах Европы и Северной Америки. На его долю приходится 30 % всех лейкозов.

Средний возраст 30 -40 лет. Этиология - не уточнена.

### Патогенез

В настоящее время наиболее точно отражают природу ХЛЛ биологические концепции, которые предпринимают успешные попытки объяснить нарушение биологических процессов в В-клетках на основе знаний о механизмах апоптоза, клеточном цикле В-лимфоцитов, генетических различиях опухолевых В-клеток и хромосомных аномалиях, гиперэкспрессии CD38, ZAP-70 и других сигнальных молекул, а также данных о нарушениях процессов функциональной активности В-клеток и их микроокружения в лимфатических узлах и КМ.

**Опухолевый рост различных клонов лимфоцитов.** В опухолевый процесс в разных случаях вовлекаются разные клоны лимфоцитов. Строго говоря, "хронический лимфолейкоз" должен состоять из множества заболеваний, хотя и обладающих рядом общих черт.

Основными элементами патогенеза является гиперплазия Т - или В - клонов лимфоцитов, с выраженным лейкоцитозом и лимфоцитарной инфильтрацией костного мозга, лимфатических узлов, селезенки, печени.

**Депрессия кроветворения.** Обусловлена рядом причин: иммунным механизмом, в результате образуются антител к кроветворным клеткам костного мозга или зрелым элементам крови (аутоиммунный характер гемолиза доказывается положительной прямой пробой Кумбса); цитолитическим эффектом лейкозных клеток, если они обладают киллерными свойствами; действием Т-супрессоров клеток (неопухолевых по природе), что приводит к подавлению пролиферации клеток, предшественников эритропоэза; гиперспленизмом; вытеснением нормального кроветворения опухолевыми клетками.

### *Иммунодефицитные состояния*

- а) клеточное;
- б) гуморальные

### *Интоксикация*

Инфильтрация нервных стволов и ЦНС лейкозными клетками.  
Развитие ДВС синдрома.



Сдавление различных органов лимфатическими узлами (особенно средостения).

### **Клиническая картина (типичный вариант)**

Многие годы может сохраняться увеличение лейкоцитов до 10-15 тыс. в 1 мкл, 60-80% которых составляют лимфоциты. Заболевание весьма часто выявляется при профилактических осмотрах.

Лейкоцитоз повышается при ангинах, инфекционных заболеваниях и, после выздоровления, снижается.

Лимфатические узлы постепенно увеличиваются, особенно на шее, подмышечных областях, затем процесс распространяется на средостение, брюшную полость, паховую область.

Кроме этого возникают общие для лейкозов неспецифические явления: повышенная утомляемость; слабость; потливость.

На ранних стадиях болезни анемии и тромбоцитопении нет. Иногда даже при 100 тыс. лейкоцитов в крови анемии нет.

Пунктат костного мозга (КМ) - увеличение лимфоцитов в миелограмме более 30%.

Трепанобиопсия КМ - характерное разрастание лимфоидных клеток, чаще диффузное.

Анализ крови - увеличение количества лимфоцитов. Кроме этого - полуразрушенные ядра лимфоцитов - тени Гумпрехта (это артефакт, они образуются при выполнении мазка крови из-за повышенной разрушаемости лимфоцитов). По мере развития болезни в крови начинают встречаться единичные пролимфоциты и лимфобласты.

Часто отмечается увеличение числа ретикулоцитов. Красная кровь в 60% случаев в течение 1-го года не страдает. К 3-7 годам заболевания число больных с анемией увеличивается до 70%.

Развитие тромбоцитопении в основном соответствует прогрессированию лейкозного процесса.

### **Классификация**

Т-формы

В-формы.

### **Стадии ХЛЛ**

1. Начальная стадия.

а). Незначительное увеличение нескольких лимфоузлов, одной или нескольких групп.

б). Лейкоцитоз в пределах 30-50 тыс. в 1 мкл.

в). Лейкоцитоз на протяжении ряда месяцев не увеличивается.

г). Больной соматически компенсирован.

2. Развернутая стадия.

а). Нарастающий лейкоцитоз.

б). Прогрессирующее увеличение лимфоузлов.

в). Появление рецидивирующих инфекций.

г). Аутоиммунные цитопении.

### 3. Терминальная стадия.

Основной критерий терминальной стадии - злокачественная трансформация ХЛЛ. Морфологическая картина - угнетение нормальных ростков кроветворения и локальное замещение костного мозга бластными клетками. Переход ХЛЛ в терминальную стадию чаще сопровождается саркомным ростом лимфатических узлов или, реже, бластным кризом.

### Стадии ХЛЛ (по Rai, 1975)

**Стадия 0**, в которой имеется только лимфоцитоз более  $15 \cdot 10^9/\text{л}$ , в крови и более 40% в костном мозге, медиана выживаемости больных в этой стадии болезни такая же, как в популяции.

**Стадия I** - характеризующаяся лимфоцитозом и увеличением лимфатических узлов с медианой выживаемости 9 лет.

**Стадия II** - с лимфоцитозом, сплено- и/или гепатомегалией независимо от увеличения лимфатических узлов и медианой выживаемости 6 лет.

**Стадия III** - с лимфоцитозом и снижением уровня гемоглобина ниже 11 г/дл.

**Стадия IV** - с лимфоцитозом и снижением количества тромбоцитов ниже  $100 \cdot 10^9/\text{л}$  независимо от увеличения лимфатических узлов и органов и медианой выживаемости равной только 1,5 года.

### Осложнения ХЛЛ

1. Гипогаммаглобулинемия. Снижение содержания иммуноглобулинов. Повышение чувствительности к инфекции (пневмонии, ангины, пиелонефриты и др. инфекции). Тяжелое, иногда смертельное осложнение - Herpes zoster.

2. Синдром Шенлейна - Геноха.

3. Полиневрит.

4. Инфильтрация VIII пары черепных нервов с ослаблением слуха.

5. Развитие нейрорлейкемии. Клиническая картина не отличается от таковой при остром лейкозе.

6. Плеврит (пара - или метапневмонический при банальной инфекции; туберкулезный плеврит).

7. Истощение, гипоальбуминемия.

8. Хроническая почечная недостаточность вследствие инфильтрации. Клиника - внезапная анурия.

### Причина гибели больных:

- инфекционные осложнения;
- нарастающее истощение;
- геморрагический синдром;
- саркоматозный рост новообразований (лимфоузлах, селезенке и др.).

### Критерии диагноза

Отличительным признаком ХЛЛ является увеличение количества лейкоцитов периферической крови со значительным количеством малых зрелых лимфоцитов — более  $5 \cdot 10^9/\text{л}$  (до 95%), выявление «теней» Гумпрехта (разрушенных при приготовлении мазка лимфоцитов) и наличие характерного иммунофенотипа лимфоидных клеток — CD 19, CD20, CD23 и CD5. У 7-20% пациентов В-ХЛЛ отсутствует CD5 (наличие которого связывают с аутоиммунными реакциями).

1. Абсолютный лимфоцитоз в крови (более  $10 \cdot 10^9/\text{л}$ ).
2. В пунктате костного мозга количество лимфоцитов более 30%.
3. Увеличение лимфоузлов и селезенки - необязательный признак, но при наличии - в них обнаруживается пролиферация лимфоцитов.
4. Тени Гумпрехта в мазках крови (вспомогательный признак).
5. Иммунологическое подтверждение В-клеточного клона лейкоэмических клеток, иногда с секрецией моноклональных иммуноглобулинов.

### **Формы ХЛЛ**

1. Доброкачественная.
2. Прогрессирующая (классическая).
3. Опухолевая.
4. Спленомегалическая.
5. Костномозговая.
6. Хронический лимфолейкоз, осложненный цитоллизом.
7. Пролимфоцитарная.
8. ХЛЛ, протекающий с парапротеинемией.
9. Волосатоклеточный лейкоз.
10. Т-клеточная форма.

### **Особенности течения различных форм ХЛЛ**

#### **1. Доброкачественная форма:**

- очень медленное течение;
- лимфоузлы увеличены незначительно;
- медленное нарастание лимфоцитов.

#### **2. Прогрессирующая форма (классическая):**

- начало такое же, как и при классической форме;
- увеличение числа лимфоцитов от месяца к месяцу;
- увеличение лимфатических узлов.

#### **3. Опухолевая форма:**

- значительное увеличение лимфоузлов;
- невысокий лейкоцитоз;
- увеличение миндалин;
- увеличение селезенки (значительное или умеренное);
- интоксикация долго мало выражена.

#### **4. Спленомегалическая форма:**

- умеренное увеличение лимфоузлов;
- значительное увеличение селезенки.

(Отличить от лимфоцитомы селезенки - по трепанату костного мозга, биопсии лимфоузлов - там диффузное разрастание лимфатических элементов).

#### **5. Костномозговая форма ХЛЛ:**

- встречается редко;
- быстро прогрессирующая панцитопения;
- замещение костного мозга (тотальное или частичное) зрелыми лимфоцитами;

- лимфоузлы и селезенка не увеличены.

**6. ХЛЛ, осложненный цитолизом:**

- характерен гемолиз и анемия (повышение билирубина, ретикулоцитоз);
- прямая проба Кумбса при иммунной форме;
- тромбоцитопения (при высоком или нормальном содержании мегакариоцитов в костном мозге, выявляется лучше в трепанате).

**7. Пролимфоцитарная форма:**

- преобладают пролимфоциты (в мазках крови в опухолевых клетках крупная, четкая нуклеола);
- быстрое развитие;
- значительная спленомегалия;
- умеренное увеличение периферических лимфоузлов;
- моноклональная гиперпродукция иммуноглобулинов (обычно IgM).

**8. ХЛЛ, протекающий с парапротеинемией:**

- обычная клиническая картина ХЛЛ;
- моноклональная M - или G - гаммапатия (в первом случае - болезнь Вальден-стрема);
- повышение вязкости крови.

**9. Волосатоклеточная форма:**

- морфология клеток: гомогенное ядро, напоминающее бласты и широкая фестончатая цитоплазма, обрывчатая, имеющая ростки, напоминающие ворсинки, волоски. Характерна яркая диффузная реакция на кислую фосфатазу;
- цитопения;
- увеличение селезенки;
- нормальные размеры лимфоузлов;
- течение различное (иногда годами нет прогрессии).

**10. Т - форма:**

- значительная спленомегалия;
- гепатомегалия;
- инфильтрация глубоких слоев формы кожной клетчатки;
- картина крови: лейкоцитоз, нейтропения, анемия.

**Общие принципы лечения ХЛЛ**

На ранних стадиях заболевания, при небольшом лейкоцитозе в пределах  $20-30 \cdot 10^9/\text{л}$ , цитостатическая терапия не проводится. Показания к началу цитостатической терапии ХЛЛ:

- 1) наличие общих симптомов: усталость, потливость, снижение массы тела;
- 2) анемия или тромбоцитопения, обусловленная инфильтрацией костного мозга лейкоэмическими клетками;
- 3) аутоиммунная анемия или тромбоцитопения;
- 4) массивная лимфаденопатия или спленомегалия, создающая компрессионные проблемы;
- 5) большое число лимфоцитов в крови (более  $150 \cdot 10^9/\text{л}$ );
- 6) удвоение абсолютного числа лимфоцитов в крови менее чем за 12 мес.;
- 7) увеличенная подверженность бактериальным инфекциям;

8) массивная лимфоцитарная инфильтрация костного мозга (более 80% лимфоцитов в миелограмме);

9) наличие комплексных хромосомных aberrаций;

10) продвинутая стадия болезни: III-IV по Rai.

### Медикаментозное лечение

Хлорбутин (хлорамбуцил, лейкокеран) 0,1 – 0,2 мг/кг в сутки при увеличении лимфоузлов и селезенки.

Циклофосфан - 2 мг/кг в день. При ХЛЛ, резистентном к лейкокерану, а также при нарастании лейкоцитоза, значительном увеличении лимфоузлов или селезенки.

Стероидные гормоны - быстрое увеличение лимфоузлов, снятие интоксикации, улучшению самочувствия, нормализации температуры. Однако, терапия препаратами этого ряда весьма опасна из-за возможных осложнений.

**Флюдарабин (флюдар), пентостатин, кладрибин.** Относятся к группе пуриновых нуклеозидов. Препараты встраиваются в ДНК и РНК вместо аденозина. Тормозит ряд ферментов, необходимых для синтеза ДНК и РНК.

Лечение флюдарабином превосходит отдельные препараты и схемы полихимиотерапии. Поэтому говорят даже о новой, флюдарабиновой эре в терапии ХЛЛ. Назначают внутривенно одномоментно или капельно в течение 30 минут по 25 мг/м<sup>2</sup> 5 дней подряд каждые 28 дней. Алопеция у развивается 2 % больных. Препарат нефротоксичен, при клиренсе 30 мл/мин не назначается. Наиболее частый побочный эффект – миелосупрессия (Hb<6,5, лейкоциты< 1000 в 1 мкл, тромбоциты менее 25\*10<sup>9</sup>/л).

#### Лучевая терапия проводится при:

- выраженном увеличении лимфоузлов, условиях цитопении;
- или при высоком уровне лейкоцитов и тромбоцитопении;
- значительных размерах селезенки;
- лейкомоидной инфильтрации в области нижних стволов.

Разовая доза 1.5 - 2 гр. Суммарная - 6 - 9 гр. При деструкции позвонка до 25 гр.

**Спленэктомия.** Показаниями может быть выраженная спленомегалия и цитопения; - гигантская селезенка, быстрый рост ее, инфаркты, упорная боль.

**Лейкоферез** выполняют при увеличении лейкоцитов и низкой эффективности медикаментозного лечения (часто эффективен и при тромбоцитопении и агранулоцитозе).

**Плазмаферез** проводится при повышенной вязкости, обусловленной секрецией JgM и JgG; полиневритах (часто обусловленных иммунными комплексами).

### Пересадка костного мозга

Показана при неэффективности терапии флюдарабином.

### Прогноз

Большинство больных ХЛЛ живут 3-5 лет после постановки диагноза. При медленном течении заболевания, начавшегося у пожилых продолжительность жизни около 10 лет.

Признаки неблагоприятного прогноза:

- множественные хромосомные aberrации,

- быстрое прогрессирование заболевания,
- выраженные аутоиммунные реакции,
- молодой возраст.

### Прогноз у больных ХЛЛ

Системы прогноза	Стадия	Модифицированная трехстадийная система	Клинические признаки	Медиана выживаемости (годы)
<i>K. Rai</i>	0	Низкий риск	Только лимфоцитоз (кровь и костный мозг)	> 10
	I	Промежуточный риск	Лимфоцитоз + лимфаденопатия	7
	II		Лимфоцитоз + спленомегалия и/или гепатомегалия ± лимфаденопатия	7
	III	Высокий риск	Лимфоцитоз + анемия (гемоглобин < 110 г/л) ± лимфаденопатия + спленомегалия ± гепатомегалия	1,5
	IV		Лимфоцитоз + тромбоцитопения (тромбоцитов < 100 × 10 <sup>9</sup> /л) ± анемия ± лимфаденопатия ± спленомегалия ± гепатомегалия	
<i>J. Binet</i>	A	Низкий риск	Увеличение лимфатических узлов менее чем в 3 областях	> 10
	B	Промежуточный риск	Увеличение лимфатических узлов в 3 и более лимфатических областях	5
	C	Высокий риск	Анемия и/или тромбоцитопения	2

### Причины летальных исходов

Практически все больные погибают в связи с тяжелыми инфекционными осложнениями.

## СПИСОК ОСНОВНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Beaumont J.L., Carlson L.A., Cooper G.R. et al. Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinemias. Bull. Wld Hlth. Org. - 1970. - V. 43. - P. 891-915.
2. Cabin H.S., Clubb K.S., Hall C., Perlmutter R.A., Feinstein A.R. Risk for systemic embolization of atrial fibrillation without mitral stenosis // Am. J. Cardiol. - 1990. - V. 61. - P. 714-717.
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of Fredrickson D.S., Levy R.L., Lindgren F.T. A comparison of heritable abnormal lipoprotein patterns as defined by two different techniques // J. clin. Invest. - 1968. - V. 47. - P. 2446-2457.
4. Gotto A.M., ed Carlson L.A., Illingworth D.R., Thompson G.R. // Clinician's Manual on Hyperlipidemia 1991-1992. Science press, London, - 1991. - P. 1-66.
5. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine /EdE.Braunvald. Saunders Company, Philadelphia, - 1997. - V.1-2.
6. High Blood Cholesterol in Adults. / Summary of Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II) // JAMA. - 1993. - V. 269. - P. 3015-3023.
7. Levy R.L., Troendle A.J., Fattu J.M. A Quarter Century of Drug Treatment of Dyslipoproteinemia, With Focus on the New HMG Reductase Inhibitor Fluvastatin // Circulation. - 1993. - V. 87 (Suppl. III). P. III 45-III 53.
8. Middlekauff H.R., Stevenson W.G., Stewenson L.W. Prognostic Sigoificance of atrial fibrillation in advanced heart failure //Circulation. - 1991. - V.84. - P.40-48.
9. Rawles J. Atrial fibrillation. London: Springer-Verlag, 1992. pp.181-197.
10. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005.
11. The Use of Essential Drugs. Fifth Report of the WHO Expert Committee // WHO Technical Report Series. No. 825. - 1992. - P. 75.
12. Аммосов А.Д. Гепатит В. Кольцово, 1999. – 77 С.
13. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. - Москва, ТриадаХ, 1998.
14. Болезни сердца и сосудов/Ред. Е.И.Чазов. – М.:Мед. – 1992. 1-4 том.
15. Виноградов А.В. Дифференциальный диагноз внутренних болезней. М., 1987.
16. Волкова М.А. Полвека в терапии хронического лимфолейкоза //Гематология и трансфузиология. – 1998. - № 5. – С. 6-12.
17. Грацианский Н.А. Гиполипидемические средства // Кардиология. - 1994. - Т. 34. - N 34. - С. 49-69.
18. Диагностика и лечение внутренних болезней /Ред. Ф.И.Комаров. - М.:Мед., 1991. 1-3 том.
19. Диагностика, профилактика и лечение хронического обструктивного бронхита (согласованное НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО по тактике ведения больных). – Минск, 1998. - 25 С.
20. Дислипотеидемии и ишемическая болезнь сердца /Под ред. Е.И.Чазова и А.Н.Климова. - М.: Медицина, 1980. - С. 64-67.
21. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. – Мн.:Беларусь, 2000. – 495 С.
22. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. С. Петербург: Питер, 1995. - С. 233-234.
23. Клиническая диагностика/Ред. Г.П.Матвейков, Н.Ф.Сорока. Минск.:Беларусь. – 1999. – 893 С.

24. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. - С-Петербург: Гиппократ, 1992. - С.544.
25. Лайт Р.У. Болезни плевры. - М.:Мед., 1986. - 376 С.
26. Макаревич А.Э. Заболевания органов дыхания. Минск, "Вышэйшая школа", 2000. - 363С.
27. Маколкин В.И. Приобретенные пороки сердца. - М.:Мед., - 1986. - 256 С.
28. Малышев В.Д. Одыхательная недостаточность. - М., 1989.
29. Международное руководство по сердечной недостаточности (Ред. Болл С.Дж., Кемнбелл Р.В.Ф., Френсис Г.С. Москва, 1995. - 89 С.
30. Метелица В.И. Справочник кардиолога по клинической фармакологии. - М.:Мед., 1996.
31. Мурашко В.В., Струтынский А.В. Электрокардиография. - М.:Мед. 1991. - 288 С.
32. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. - М.:Мед. - 1989. - 592 С.
33. Национальное соглашение по диагностике, профилактика и лечение бронхиальной астмы. Минск, 1998. - 46 С.
34. Нефрология / Ред. Е.М.Тареева. 1995. Т. 1-2
35. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. - М.:Мед., - 1984. - 528 С.
36. Отчет о международном соглашении по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Национальный институт сердца, легких и крови. Национальные институты здравоохранения, Бетесда, Мериленд 20892, Публикация N 92-3091, Март 1992 года.
37. Панченко Е.П. Механизмы развития коронарного синдрома// Российский медицинский журнал. - 2000. - № 8. - 359-364.
38. Подымова С.Д. Болезни печени. - М.:Мед., 1985. - 480 С.
39. Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Виноградова Е.Н. Хронические вирусные гепатиты (вопросы классификации, государственной регистрации и перспективы терапии). Санкт-Петербург, Издательство ССЗ. - 1997. - 38 С.
40. Руководство по гематологии. /Ред. Воробьев А.И. 1 и 2 том. - М.: Мед. - 1985.
41. Руководство. Болезни органов дыхания / ред. Н.Р. Палеев. - М.:Мед.- 1990. - Т. 1-4.
42. Руководство. Диагностика и лечение внутренних болезней. - М.:Мед., 1991. - Том 1-3.
43. Силивончик Н.Н. Фармакотерапия язвенной болезни. Методические разработки. - Минск, 1999. - 38 С.
44. Сильвестров В.П., Федотов П.И. Пневмония. - М.:Мед., 1987. - 205 С.
45. Смирнова Л.А. Современные принципы лечения и профилактики дефицита железа в организме. //Медицинские новости. - 2000. - № 3. - С. 38-43.
46. Соловьев В.В., Кассирский Г.И. Атлас по клинической фонокардиографии. М.:Мед. 1983. - 296 С.
47. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты в клинической практике. Санкт-Петербург. - ТеЗа. - 1996. - 306 С.
48. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. АОЗТ «Астра-ФармСервис». - 2001.
49. Фомина Н.Г. Неотложная терапия в кардиологии. - М.:Мед., 1997. - 256 С.

В.Перепетчен, А.Вишневские, Е. Шмелев. Хирургическое лечение хронической обструктивной болезни легких. Врач №3 2002. - С. 32-33.



Бова А.А., Крыжановский В.Л. Микоплазменные поражения системы дыхания. Рецепт. 2000. - № 13. - С. 129-134.

1. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. - Москва, 2004. - 28 С.
2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Российские рекомендации. - Москва, 2005. - 28 С.
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Краткие Российские рекомендации. - Москва, 2005. - 20 С.
4. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). - Москва, 2005. - 28 С.
5. Показания для выполнения коронарографии, ангиопластики, стентирования и шунтирования коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца. Методические рекомендации. - Минск, 2003. - 36 С.
6. Силиванчик Н.Н. Билиарные расстройства. Дисфункции желчного пузыря. Дисфункция сфинктера Одди. - Минск, 2004. - 8 С.

Рукавицын О. А. Хронические лейкозы. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004. — 240 с.

Клинический протокол диагностики и лечения бронхиальной астмы. Минск, 2006. — 55 с.

Учебное издание  
Козловский Владимир Иосифович

## Лекции по факультетской терапии. Том 2 (2-е издание, дополненное и переработанное)

Редактор В.И.Козловский  
Технический редактор И.А.Борисов  
Художник Н.Н.Мейсак  
Компьютерная верстка С.П.Козловская  
Корректор С.П.Козловская

Подписано в печать 18.06.10 Формат бумаги 64х84 1/16.  
Бумага типографская №2. Гарнитура Таймс. Ризография. Усл. печ. л. 20,81  
Уч. - изд. л. 15,57 Тираж 160 Заказ № 484

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный  
медицинский университет»  
ЛИ № 02330/0549444 от 8.04.09.

Отпечатано на ризографе в Витебском государственном медицинском университете.  
210602, Витебск, пр. Фрунзе 27  
Тел (8-0212)261966

Библиотека ВГМУ

